ブイフェンド静注用

添付文書案

ファイザー株式会社

日本標準商品分類番号
876179

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®200mg静注用

VFEND® for Intravenous Use

注射用ボリコナゾール

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月をラベル・外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

現行添付文書（2014年10月改訂（第14版））からの変更点は下線で示した。

承認番号	21700AMY00173
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2002年3月

【警　告】

(1) 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

(2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］

(3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス <30 mL/min）

［重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。］

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

成分＼販売名	ブイフェンド200mg静注用
有効成分	ボリコナゾール200 mg
添加物	スルホブチルエーテル　β-シクロデキストリンナトリウム3200 mg

2. 性状

本剤は白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある（凍結乾燥品）。

pH	5.5～7.0（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約2（19 mL注射用水にて溶解した濃度10 mg/mLの溶液）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- フサリウム症
- スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm^{3}未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人	通常、ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はド

ライシロップに切り替えることができる。
(2) 小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。[「薬物動態」の項参照]
(3) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
(4) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照]
(5) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
(6) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
(7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］
(3) 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］
(4) 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス30mL/min～50mL/min）［腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し，上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。[「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照]]

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
(3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
(4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
(5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]
(6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]
(7) 本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり3 mg/kgを超えない速度で投与すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。
CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1)]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1)]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3)]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3)]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66%、AUCは82%減少した[4)]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5)]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5)]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールの C_{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7), 12)]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13)]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムの C_{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14)]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素〈CYP3A4〉を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンの C_{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンの C_{max} とAUCが増加した[15)]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16)]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤の C_{max} とAUCが増加した[17), 18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤の C_{max} は14%、AUCは46%増加した[19)]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールの C_{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンの C_{max} は15%、AUCは53%増加した[19)]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20)]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21~24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1)**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注)]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**肝障害**（5.0%）：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**心電図QT延長（頻度不明[注)]）、心室頻拍**（1.0%）**、心室細動（頻度不明[注)]）、不整脈（頻度不明[注)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)**ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)**血液障害**（2.0%）：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[注)]）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25, 26]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100 mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

(2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27, 28]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) **調製時**：本剤を注射用水19mLに溶解した液（濃度10 mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5～5 mg/mL）。

この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。

5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、ソリタ-T3号G、ソリタ-T4号、ヴィーンF注、ヴィーンD注、ソルデム3 、フィジオゾール・3号、アクチット注、ラクテックG注、ポタコールR

上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。

(2) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19 mLを注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する

血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

(2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

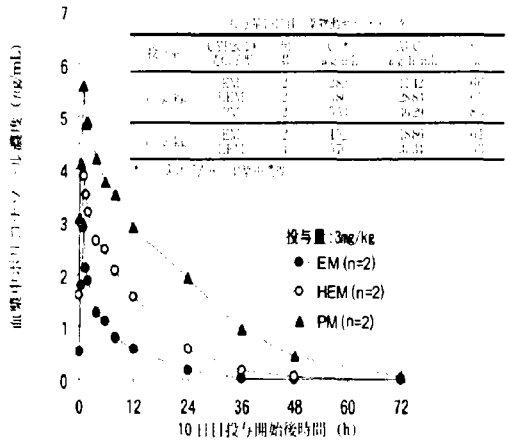
(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29)]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾールを1.5、3及び6 mg/kg単回静脈内点滴投与したとき、点滴終了直後のボリコナゾールの血漿中濃度の平均値はそれぞれ0.89、2.11及び4.53 μg/mL、消失半減期の平均値はそれぞれ3.2、4.4及び6.4時間であった。AUCの平均値は2.39、6.41及び18.14 μg・h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した。

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度[30)]

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾールを6 mg/kg 1日2回静脈内点滴投与した後、3又は4 mg/kg 1日2回を10日間反復静脈内点滴投与したとき、ボリコナゾールの血漿中濃度は反復投与の開始後速やかに定常状態に達した。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度[31)]

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール9 mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、8 mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、最終投与後のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32（2.32～19.6）μg/mL及び51.1（14.2～177）μg·h/mLであった。

CYP2C19遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1)]	AUC_{τ} (μg•h/mL)[注1)]
EM	8	5.32 (2.32-8.31)	36.0 (14.2-70.0)
HEM	10	8.12 (4.62-12.5)	56.4 (23.0-103)
PM	2	15.7 (12.6, 19.6)	127.5 (91.8, 177)
全例	20	7.32 (2.32-19.6)	51.1 (14.2-177)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50 kg以上の小児2例には、成人と同様に反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール6 mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、4 mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率[32, 33)]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 分布[32)]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）[34)]

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率[35)]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

4. 代謝[35, 36)]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

5. 排泄[35)]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

6. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）[37)]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_{τ}は両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）[38)]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) SBECD［スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（添加物）］[38)]

SBECDは、未変化体として尿中に排泄され、全身クリアランスは糸球体ろ過速度と一致した。反復投与により、腎機能が正常な被験者においてSBECDの蓄積はみられなかったが、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50mL/min）の腎機能低下者では、蓄積がみられ、AUCτ及びC_{max}は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約5及び1.5倍上昇した。

(4) 血液透析[39)]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果[21～23), 40～42)]

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内55例及び外国503例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150－307/602)	外国第Ⅲ相 (150－309/604)	外国第Ⅲ相 (150－608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	－	11/21	162/248
	カンジダ腹膜炎	4/4	－	－	－
	気管支・肺カンジダ症	1/1	－	1/2	－
	小計	6/7 (85.7%)	－	12/23 (52.2%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	－
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	－	－	－
	肺アスペルギローマ	14/18	－	－	－
	小計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	－
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	－	1/4	－
	肺クリプトコックス症	7/7	－	－	－
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	－	－	1/2	－
	小計	8/8 (100%)	－	2/6 (33.3%)	－
フサリウム属	フサリウム血症	－	－	1/2	－
	フサリウム副鼻腔炎	－	－	1/1	－
	フサリウム眼内炎	－	－	2/4	－
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	その他のフサリウム症	0/1	－	1/3	－
	小計	0/1	－	5/11 (45.5%)	－
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	－	－	0/3	－
	肺スケドスポリウム症	－	－	1/2	－
	スケドスポリウム皮下感染症	－	－	2/2	－
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	－	－	0/1	－
	スケドスポリウム血症	－	－	0/1	－
	その他のスケドスポリウム症	－	－	0/1	－
	小計	－	－	3/10 (30.0%)	－
	合計	41/55 (74.5%)	67/119 (56.3%)	62/136 (45.6%)	162/248 (65.3%)

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は，以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0]%

1) 移植後180日間において，以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- 生存していること。
- 侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- 移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2) 移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに，ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また，侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において，投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[43~53]

(1) ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

(2) ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

(3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序[54]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール(voriconazole)

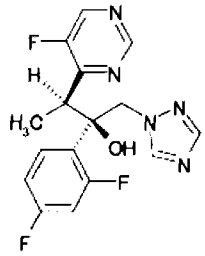
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包　装】

ブイフェンド200mg静注用：10バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）: 37,2003 [L20040707053]

6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]

8) Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71（4）: 226,2002 [L20040707176]

9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）
[L20050310043]
10) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）: 24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）
[L20050310044]
12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63（10）: 941,2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63（1）: 116,2007 [L20070313251]
15) Hagelberg, N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65（3）: 263,2009 [L20090225001]
16) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64（1）: 25,2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50（6）: 1967,2006
[L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21（6）: 651,2007
[L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態
[L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al. : Clin Pharmacol Ther 78（1）: 25,2005 [L20050812016]
21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験）
[L20041124004]
22) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25) 社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26) 社内資料:生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験(国内*in vivo*試験) [L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：健常成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310050]
30) 社内資料：健常成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310051]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
32) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス
[L20050310052]
33) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
34) Lutsar, I.et al. : Clin Infect Dis 37（5）: 728,2003 [L20040707110]
35) Roffey, S.J.et al. : Drug Metab Dispos 31（6）: 731,2003 [L20040707072]
36) Hyland, R.et al. : Drug Metab Dispos 31（5）: 540,2003 [L20040707074]
37) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
38) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
39) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験）
[L20050310057]
40) Herbrecht, R.et al. : N Engl J Med 347（6）: 408,2002 [L20020909325]
41) Perfect,J. R.et al. : Clin Infect Dis 36（9）: 1122,2003 [L20040707126]
42) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
43) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）
[L20041124005]
44) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
45) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
46) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
47) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
48) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
49) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
50) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
51) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
52) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
53) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
54) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

ブイフェンドドライシロップ

添付文書案

ファイザー株式会社

201●年●月作成（第●版）

日本標準商品分類番号
876179

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®ドライシロップ 2800mg

VFEND® Dry Syrup 2800mg
ボリコナゾールドライシロップ

貯　　法：2～8℃で保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

添付文書（第1版）からの変更点は下線で示した。

承認番号	22600AMX01311
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2002年3月

【警　告】

(1) 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
(2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］
(3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］
(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1瓶中：

成分＼販売名	ブイフェンドドライシロップ2800mg
有効成分	ボリコナゾール 2800 mg
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

2. 性状

白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- フサリウム症
- スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重 40kg 以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 **300mg** を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 **150mg** 又は 1 回 **200mg** を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 **400 mg** 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 **300mg** 1 日 2 回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
(2) 小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。［「薬物動態」の項参照］なお、ボリコナゾール注射剤

では食道カンジダ症の適応はないため,小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。

(3) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。

(4) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照]

(5) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]

(6) 小児で用量を増減する時には，患者の状態を十分に観察し，効果及び副作用の発現を考慮して，必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

(7) 懸濁液調製法：本剤は1瓶について46 mLの水を加えて懸濁すると濃度は40 mg/mLとなる。[「適用上の注意」の項参照]

(8) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3) 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

(4) 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。

(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

(4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。

(5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]

(6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。
CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのCmaxは3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66%、AUCは82%減少した[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7, 12]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンの C_{max} が 30.7%、AUC が 47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC_{max}とAUCが増加した[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC_{max}とAUCが増加した[17, 18]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC_{max}は14%、AUCは46%増加した[19]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC_{max}は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15%、AUCは53%増加した[19]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21~24]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6 %（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6 %）、悪心（6.5 %）、視力障害（5.8 %）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注]）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson**症候群**）**（頻度不明[注]）、多形紅斑（頻度不明[注]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) **肝障害**（5.0%）：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) **心電図QT延長（頻度不明[注]）、心室頻拍**（1.0%）、**心室細動（頻度不明[注]）、不整脈（頻度不明[注]）、完全房室ブロック（頻度不明[注]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) **心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) **腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明[注]）**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明[注]）**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) **血液障害**（2.0%）：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) **痙攣（頻度不明[注]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
12) **横紋筋融解症（頻度不明[注]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13) **間質性肺炎（頻度不明[注]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー

等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[注)]）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25, 26]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100 mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

(2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27, 28]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46 mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40 mg/mLとなる。

(2) 投与時

十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。

(3) 保存時

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

10. その他の注意

(1) 外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

(2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また，本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現

している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29)]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾール100、200、300及び400 mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

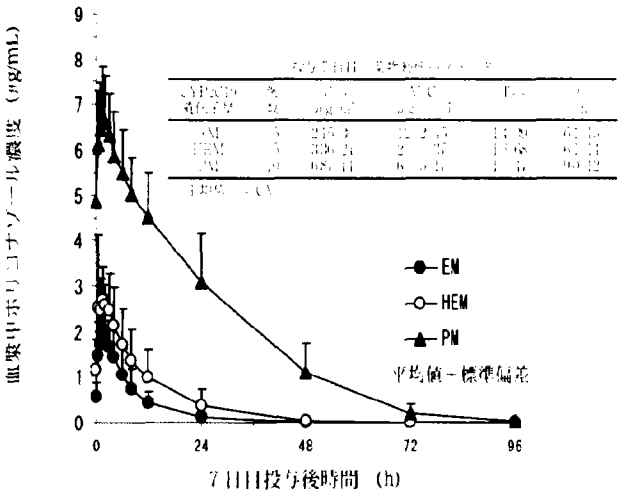
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（%CV）

(2) 健康成人における反復投与時の血漿中濃度[30)]

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、ボリコナゾール1回200 mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400 mg 1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



(3) 小児患者における反復投与時の血漿中濃度[31)]

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9 mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_{τ}の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3）μg/mL及び45.8（10.0～156）μg·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1)]	AUC_{τ} (μg·h/mL)[注1)]	T_{max} (h)[注2)]
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50 kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回6 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1 又は CYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2 又は CYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3 又は CYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率[32～34)]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

外国人健康成人に、ボリコナゾール200 mg錠又はドライシロップを40 mg/mLの経口懸濁液としてボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与：初日に1回400 mg 1日2回）を7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200 mg錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された。

3. 食事の影響（外国データ）[35)]

外国人健康成人に、高脂肪食（約1000 kcal）を取った直後にボリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200 mg 1日2回7日間反復経口投与した。定常状態におけるC_{max}及びAUC_{τ}は空腹時投与と比較し、錠剤ではそれぞれ34%及び24%低下し、ドライシロップではそれぞれ58%及び37%低下した。T_{max}は食事により錠剤では1.4時間遅延し、ドライシロップでは1.5時間遅延した。

4. 分布[32)]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）[36)]

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率[37)]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝[37,38)]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄[37)]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）[39)]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_{τ}は両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）[40)]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析[41)]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果[21～23),42～44)]

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150−307/602）	外国第Ⅲ相（150−309/604）	外国第Ⅲ相（150−608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	−	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	−	23/38	−
	カンジダ腹膜炎	4/4	−	−	−
	気管支・肺カンジダ症	1/1	−	1/2	−
	小計	11/12（91.7%）	−	35/61（57.4%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	−
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	−	−	−
	肺アスペルギローマ	14/18	−	−	−
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	−

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150−307/602）	外国第Ⅲ相（150−309/604）	外国第Ⅲ相（150−608）
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	−	1/4	−
	肺クリプトコックス症	7/7	−	−	−
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	−	−	1/2	−
	小計	8/8（100%）	−	2/6（33.3%）	−
フサリウム属	フサリウム血症	−	−	1/2	−
	フサリウム副鼻腔炎	−	−	1/1	−
	フサリウム眼内炎	−	−	2/4	−
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	その他のフサリウム症	0/1	−	1/3	−
	小計	0/1	−	5/11（45.5%）	−
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	−	−	0/3	−
	肺スケドスポリウム症	−	−	1/2	−
	スケドスポリウム皮下感染症	−	−	2/2	−
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	スケドスポリウム血症	−	−	0/1	−
	その他のスケドスポリウム症	−	−	0/1	−
	小計	−	−	3/10（30.0%）	−
	合計	46/60（76.7%）	67/119（56.3%）	85/174（48.9%）	162/248（65.3%）

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3 [7.6, 25.0] %

1) 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- 生存していること。
- 侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- 移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2) 移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[45~55]

(1) ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

(2) ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

(3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序[56]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール(voriconazole)

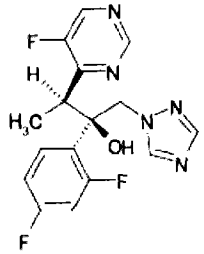
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【包　装】

ブイフェンドドライシロップ2800mg：1瓶

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al.：Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）：37,2003 [L20040707053]

6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]
8) Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71（4）: 226,2002 [L20040707176]
9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]
10) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）: 24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]
12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63（10）: 941,2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63（1）: 116,2007 [L20070313251]
15) Hagelberg, N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65（3）: 263,2009 [L20090225001]
16) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64（1）: 25,2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50（6）: 1967,2006 [L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21（6）: 651,2007 [L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al. : Clin Pharmacol Ther 78（1）: 25,2005 [L20050812016]
21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
22) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25) 社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26) 社内資料:生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験(国内*in vivo*試験) [L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050317019]
30) 社内資料：健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験） [L20050317020]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
32) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
33) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
34) 社内資料:ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]
35) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
36) Lutsar, I.et al. : Clin Infect Dis 37（5）: 728,2003 [L20040707110]
37) Roffey, S.J.et al. : Drug Metab Dispos 31（6）: 731,2003 [L20040707072]
38) Hyland, R.et al. : Drug Metab Dispos 31（5）: 540,2003 [L20040707074]
39) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
40) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
41) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
42) Herbrecht, R.et al. : N Engl J Med 347（6）: 408,2002 [L20020909325]
43) Perfect, J.R.et al. : Clin Infect Dis 36（9）: 1122,2003 [L20040707126]
44) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
45) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
46) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
48) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
49) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
50) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
51) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
52) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
53) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
54) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
55) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
56) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売(輸入)】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

（新聞発表用）

1	販　売　名	レミケード点滴静注用100
2	一　般　名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	1バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を100 mg含有する用時溶解注射剤
5	用法・用量	＜関節リウマチ＞ 通常，体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと．なお，6週の投与以後，効果不十分又は効果が減弱した場合には，投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である．これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う．1回の体重1kg当たりの投与量の上限は，8週間の間隔であれば10mg，投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする．また，最短の投与間隔は4週間とする．本剤は，メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること． ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと． ＜乾癬＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと． ＜強直性脊椎炎＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後6～8週間の間隔で投与を行うこと． ＜腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと．なお，6週の投与以後，効果不十分又は効果が減弱した場合には，体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる． ＜クローン病＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと．なお，6週の投与以後，効果が減弱した場合には，体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる． ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常，体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する．初

		回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと． なお，本剤投与時には，1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること． （下線部は今回追加）
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） （下線部は今回追加）
7	備考	・「添付文書（案）」は、別紙として添付。 本剤はヒト TNFα（tumor necrosis factor α: 腫瘍壊死因子）に特異的な結合能を有するモノクローナル抗体製剤であり、今回、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病に関する効能追加について申請したものである。

201●年●月改訂（第●版）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存 使用期限：外箱、容器に使用期限を表示 規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

添付文書（案）
日本標準商品分類番号
87239

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002 年 4 月
販売開始	2002 年 5 月
効能追加	201●年●月
国際誕生	1998 年 8 月
再審査結果	2015 年 6 月

抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 14）参照〕

【警告】

1）本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2）感染症

①重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

②結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3）本剤投与に関連する反応

①Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8）参照〕

②遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8）参照〕

4）脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

5）関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

6）ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

7）乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

8）強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

9）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

10）クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

11）潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1）重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者
4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項2）参照〕

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

販売名		レミケード点滴静注用100
成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加物	精製白糖 :500mg ポリソルベート80 :0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 :2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 :6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する
容　器		20mLバイアル
製剤の性状		白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）及び血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- 中等度から重度の活動期にある患者
- 外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

＜関節リウマチ＞
1）過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は，通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
2）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13）参照〕
＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
＜乾癬＞
過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。
＜強直性脊椎炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞
過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
＜クローン病＞
過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。
＜潰瘍性大腸炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞
通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。
＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞
通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
＜乾癬＞
通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
＜強直性脊椎炎＞
通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。
＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞
通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の

間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

＜クローン病＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1) 溶解及び希釈方法
本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

2) 投与方法
本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）
国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。

4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4）参照〕

5) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

6) クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量は、5mg/kgによる治療により効果は認められたものの、8週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量8週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

7) 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕

2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕

3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕

4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕

5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3）参照〕

7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者

(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。

4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やか

に主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。

5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

6) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。

7) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。

8) 本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

9) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項8参照〕

10) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。

11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。

12) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分注）を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。**本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。**

注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）

3. 副作用

＜承認時までの試験＞

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された1,022例中、副作用が報告されたのは889例（87.0%）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.5%）、発熱（10.7%）、発疹（8.8%）、頭痛（5.1%）、血圧上昇（5.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）増加（9.4%）、AST（GOT）増加（7.2%）、LDH増加（6.6%）、血尿（尿潜血）（5.6%）、白血球数増加（5.3%）、尿沈渣（5.2%）、γ-GTP増加（5.1%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例（54.1%）であり、その主なものは、頭痛（9.2%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病効能・効果追加時）

＜承認後の調査＞

関節リウマチ：使用成績調査において、7,522例中1,850例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時）

乾癬：特定使用成績調査において、764例中172例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異

常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時）

クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時）

潰瘍性大腸炎：特定使用成績調査において、557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）

(1) 重大な副作用

1) 感染症（頻度不明[注1)]）：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。

2) 結核（頻度不明[注1)]）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 ヵ月間は可能な限り 1 ヵ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤な infusion reaction（頻度不明[注1)]）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。

4) 脱髄疾患（頻度不明[注1)]）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎（頻度不明[注1)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項 4 参照〕

6) 肝機能障害（頻度不明[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 遅発性過敏症（頻度不明[注1)]）：遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

8) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明[注1)]）：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

9) 重篤な血液障害（頻度不明[注1)]）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー[注2)]、てんかん発作[注2)]	多発性神経障害

血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎(ヘノッホ・シェーンライン紫斑病)[注2]	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-6増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加、筋骨格痛、多発性筋炎[注2]	皮膚筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2]、クリプトコッカス症[注2]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、局所腫脹	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。
注1) 国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。
注2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕
2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。
3) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

1) **投与器具**：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。
2) **投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。
なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。
また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項8）、「重大な副作用」の項3）参照〕
3) **溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）
・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。）
・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）
・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）
・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。
4) **希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約250mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

8. その他の注意

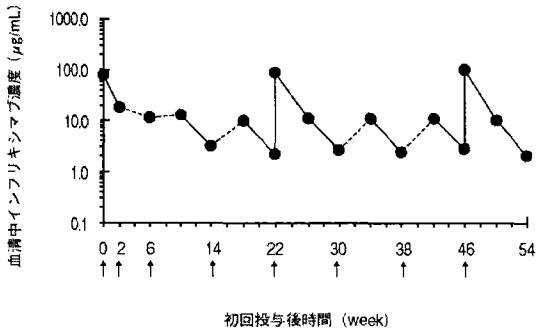
1) 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。
3) 本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1]。
5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1）クローン病（日本人における成績）

国内クローン病患者にレミケードを5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



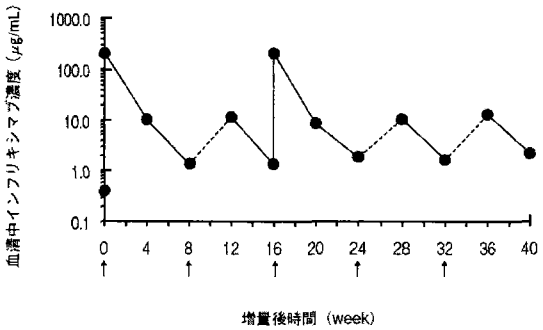
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=31～38)	平均値±標準偏差	80.4±16.9	3.1±2.4	2.6±2.1	2.0±1.6
		メジアン	78.9	3.1	2.6	2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30 μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29 μg/mLまで上昇した。



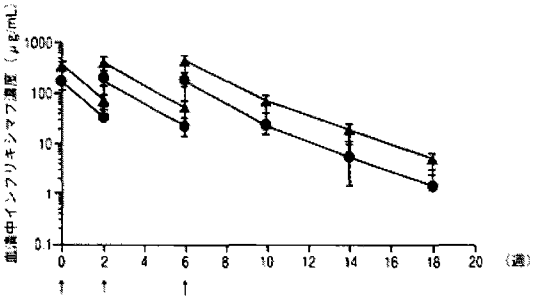
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週 Cpre	増量0週 C_{1H}	増量8週 Cpre	増量16週 Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg (n=26～39)	平均値±標準偏差	1.45±2.67	199.23±41.71	3.24±5.10	3.73±5.85	4.10±5.58
		メジアン	0.30	191.24	1.29	1.31	2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

2）クローン病（外国人における成績）

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118 μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST（GOT）、ALT（GPT）と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された。



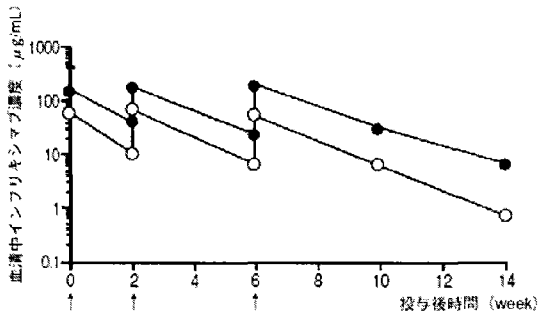
外傷を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）
↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n=28～30）、—▲—：10mg/kg（n=29～32）

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	2週 Cpre	6週 Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n=28～30)	メジアン	168	33.7	21.8	5.4
		四分位間領域	113-206	26.7-46.4	13.8-33.3	1.4-10.6
	10mg/kg (n=29～32)	メジアン	359.5	75.1	50.6	17.6
		四分位間領域	274-419	54.1-93.7	31.7-69.1	9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

3）関節リウマチ（日本人における成績）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。



↑：レミケード投与
—○—：3mg/kg（n=49）
—●—：10mg/kg（n=48～51）

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下（6mg/週以上）3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	2週 Cpre	6週 Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差	47.9±11.3	11.5±4.1	5.6±4.1	0.8±1.1
		メジアン	47.5	10.8	4.8	0.5
	10mg/kg (n=48～51)	平均値±標準偏差	168.4±48.6	35.6±15.2	22.3±13.7	5.4±5.8
		メジアン	168.3	33.7	20.6	3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 C_{1H}	22週 Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n=86～99)	平均値±	57.77±	60.82±	0.85±	0.90±
		標準偏差	14.23	13.60	0.98	1.13
		メジアン	58.14	60.35	0.50	0.44
	6mg/kg (n=91～104)	平均値±	58.86±	110.94±	2.18±	2.88±
		標準偏差	11.74	23.83	2.30	2.80
		メジアン	58.52	113.41	1.81	2.28
	10mg/kg (n=95～104)	平均値±	58.23±	188.70±	4.73±	6.50±
		標準偏差	11.34	39.61	4.78	6.26
		メジアン	57.16	186.12	3.13	5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3 mg/kgあるいは6 mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注]は、3 mg/kgで3.35[0.83～10.46]、6 mg/kgで7.19[1.27～21.62] μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

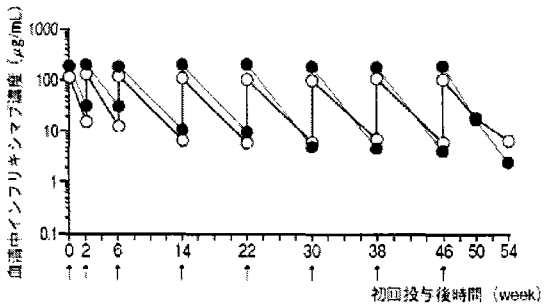
注）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4）関節リウマチ(外国人における成績)

欧米第三相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された。

5)ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(日本人における成績)

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg(n=3～4)
－●－：10mg/kg(n=3～4)

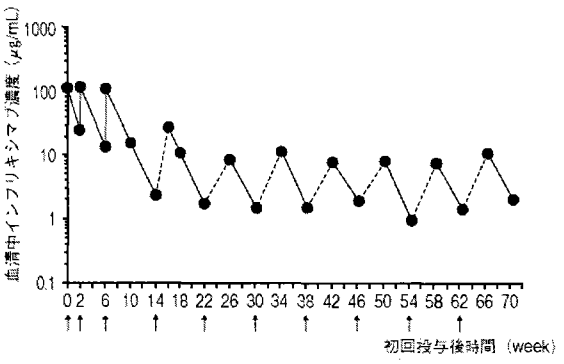
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	2週 Cpre	6週 Cpre	30週 Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差	114.9± 20.3	15.9± 9.9	14.3± 7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
	10mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差	193.1± 17.2	32.5± 22.7	26.0± 17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2	2.6

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

6）乾癬(日本人における成績)

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度(中央値)は0.39 μg/mLから2.27 μg/mLの範囲で推移した(長期投与試験)。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。



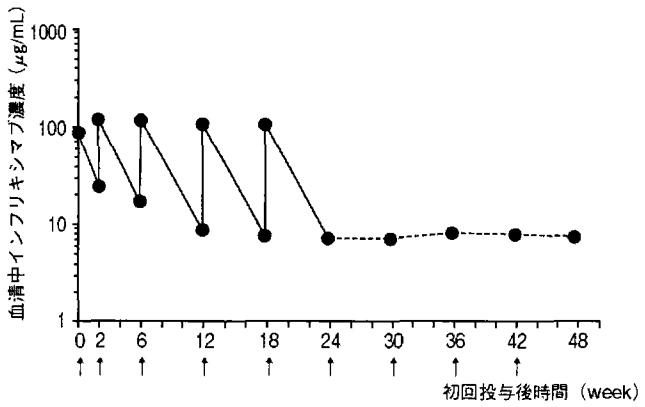
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n=27～35)	平均値± 標準偏差	97.18± 19.40	3.34± 2.95	2.16± 2.18	2.22± 2.26
		メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

7）強直性脊椎炎（日本人における成績）

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で 42 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 33 例では 2 例に、本剤に対する抗体が検出された。



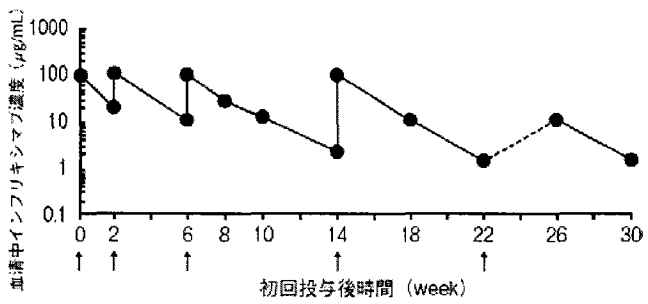
強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	24週 Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値± 標準偏差	91.76± 21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

8）潰瘍性大腸炎（日本人における成績）

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 104 例では 10 例に本剤に対する抗体が検出された。



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	6週 Cpre	14週 Cpre	22週 Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値± 標準偏差	95.88± 21.50	11.09± 7.19	3.45± 3.98	2.52± 2.73	2.46± 2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

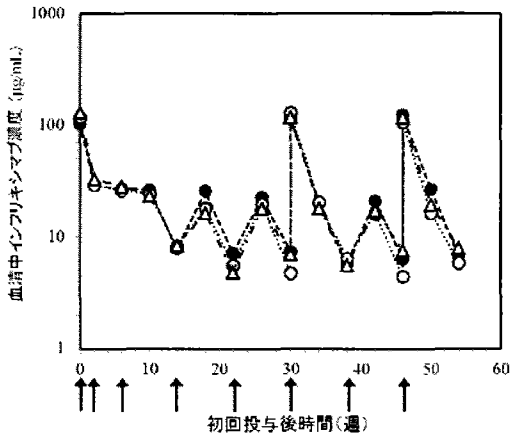
C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

9）潰瘍性大腸炎（外国人における成績）

ACT1 試験において、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 116 例では 9 例に本剤に対する抗体が検出された。

10）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病（日本人における成績）

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 18 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード 5 mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
●：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
△：神経型ベーチェット病（n=2 又は 3）
○：血管型ベーチェット病（n=3 又は 4）

腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36± 27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51± 3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05± 29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

増量投与における薬物動態
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。
10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。

薬物動態パラメータ*a			0週 Cpre	0週 C_{1H}	8週 Cpre	8週 C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	−	−

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)
*a:10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

2. 代謝・排泄（参考：マウス）
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ 10mg/kg を静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く（総排泄率は23.7%）、ヒト IgG と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】
1. クローン病
1）国内で実施された臨床試験
単回投与[2)]
活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった。
維持投与
本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（国内未承認用量の4週間隔投与を行った症例も含む）。なお，投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。
増量投与
本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。
2）海外で実施された臨床試験
〈中等度から重度の活動期にある患者〉
単回投与[3)]
既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた。
維持投与[4)]
本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボまたは実薬5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く（p=0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg, 10mg/kg 維持群ではそれぞれ38週（p=0.002）、54週以上（p<0.001）であった。
〈外瘻を有する患者〉
3回投与[5)]
既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた。
維持投与[6)]
本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボまたは本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p<0.001）。

2. 関節リウマチ
1）国内で実施された臨床試験
メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%(11/47例)に対して、本剤投与群61.2%(30/49例)であり、有意差が認められた(p<0.001)。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。
メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した（増量試験）。成績は以下のとおりであった。
①増量による効果:54週後のACR-N改善(平均値±SD)は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、

10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた（p=0.024）。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5%（9/24 例）、6mg/kg 投与 61.5%（16/26 例）、10mg/kg 投与 61.5%（16/26 例）であった。

②関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、本剤投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00（いずれも中央値）であった。

2）海外で実施された臨床試験 ＜欧米第三相試験（ATTRACT 試験）[7]＞

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 54 週間反復投与した。成績は下記のとおりであった.

①症状の軽減：54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX 単独群）17.0%（15/88 例）に対し、本剤投与群では 41.9%（36/86 例）であり、有意差が認められた(p＜0.001)。

②関節破壊の進展防止：投与前から 54 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、プラセボ群が 4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は 0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(p＜0.001)。

③身体機能障害の改善：投与前から 54 週までの日常生活動作（ADL）の改善を HAQ スコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群 0.1（中央値）に対して本剤投与群 0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連 QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群 0.6（中央値）に対して本剤投与群 1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p=0.002）。

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1）国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した。その結果、14 週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前 10.17±10.60 回から投与後 0.66±0.98 回となり、有意に減少した（p<0.001）。また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。

4. 乾癬

1）国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが 12 以上）を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与した（検証的試験）。その結果、10 週後の PASI スコア 75%改善率は、プラセボ群 0.0%（0/19 例）に対して、本剤投与群 68.6%（24/35 例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者の PASI スコア 75%改善率は 54.1%（20/37 例）、関節症性乾癬患者の ACR 基準 20%改善率は 83.3%（10/12 例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ 57.1%(4/7 例)、87.5%(7/8 例)であった。

2）海外で実施された臨床試験＜欧米第三相試験（IMPACT2 試験）[8)9)]＞

関節症性乾癬患者(腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上)を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した。その結果、14 週後の ACR 基準 20%改善率はプラセボ群 11.0%（11/100 例）に対して、本剤投与群 58.0%（58/100 例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24 週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.82±2.62 に対して、本剤投与群 - 0.70±2.53 であり、有意差が認められた（p<0.001）。

5. 強直性脊椎炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24 週後、48 週後の ASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準 20%以上改善率はそれぞれ 97.0%（32/33 例）、96.9%（31/32 例）であった。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（ASSERT 試験）[10)]〉

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した。その結果、24 週後の ASAS 基準 20%以上改善率はプラセボ群 19.2%（15/78 例）に対し、本剤投与群では 61.2%（123/201 例）であり、有意差が認められた(p<0.001)。

6. 潰瘍性大腸炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 208 例を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与し、30 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 35.6%（37/104 例）に対し、本剤投与群 54.8%（57/104 例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p=0.005）。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（ACT1 試験）[11)]〉

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 242 例に対し、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与し、54 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 37.2%（45/121 例）に対し、本剤投与群 69.4%（84/121 例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p<0.001）。

7. 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は 54.5%（6/11 例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（急性型：頭部 MRI 画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及び IL-6 濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部 MRI 画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中の IL-6 濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は 33.3%（1/3 例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（PET/CT などの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP 及び ESR が投与前と比較して低下した患者の割合）は 100.0%（4/4 例）であった。

増量投与

本剤 5mg/kg 8 週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者 3 例において、本剤 10mg/kg 8 週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

8. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。

表 1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験*a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a+c）*b	96	1	0.20
クローン病全試験*a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a+c）*b	4055	21	14.49

*a:既に終了したクローン病試験の試験期間中及び 3 年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表 2 に示した。本剤投与群では予測例数 52.37 例に対し観察例数は 50 例、プラセボ群では、予測例数 13.61 例に対し観察例数は 10 例であった。

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験*a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a+c）*b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験*a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a+c）*b	6331	50	52.37

*a:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表 3 に示した。本剤投与群の予測例数 105.18 例に対し観察例数は 106 例、プラセボ群では予測例数 19.46 例に対して観察例数が 15 例であった。

表 3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験*a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a+c）*b	2877	15	19.46
全試験*a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a+c）*b	17707	106	105.18

*a:既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【薬効薬理】

1. 本剤は *in vitro* 試験において、可溶型及び膜結合型 TNFα に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
   ①可溶型 TNFα への結合定数は $1.04\times10^{10}\ M^{-1}$ であった[12]。
   ②TNFα 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した[13]。
   ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害（ADCC）により膜結合型 TNFα を発現する TNFα 産生細胞を傷害した[12]。
   ④TNF 受容体に結合した TNFα とも結合し、TNFα を受容体から解離させ、接着分子（ICAM－1、VCAM－1）の発現を抑制した。

2. ヒトTNFαトランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）
〔infliximab（genetical recombination）〕
本　質：ヒトIgG1定常領域及びTNFα特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。
分子量：約149,000

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

レミケード点滴静注用100：　100mg×1バイアル

【主要文献】

1）Westhovens, R. et al.：Arthritis. Rheum. 2006；54（4）：1075-1086
2）Asakura, H. et al.：J. Gastroenterol. Hepatol. 2001；16（7）：763-769
3）Targan, S. R. et al.：N. Engl. J. Med. 1997；337（15）：1029-1035
4）Hanauer, S. B. et al.：Lancet 2002；359：1541-1549
5）Present, D. H. et al.：N. Engl. J. Med. 1999；340（18）：1398-1405
6）Sands, B. E. et al.：N. Engl. J. Med. 2004；350（9）：876-885
7）Lipsky, P. E. et al.：N. Engl. J. Med. 2000；343（22）：1594-1602
8）Antoni, C. et al.：Ann. Rheum. Dis. 2005；64（8）：1150-1157
9）van der Heijde, D. et al.：Arthritis. Rheum. 2007；56（8）：2698-2707
10）van der Heijde, D. et al.：Arthritis. Rheum. 2005；52（2）：582-591
11）Rutgeerts P et al：N.Engl.J.Med.2005；353(23)：2462-2476
12）Scallon, B. J. et al.：Cytokine 1995；7（3）：251-259
13）Siegel, S. A. et al.：Cytokine 1995；7（1）：15-25

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元
Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

（新聞発表用）

1	販　売　名	シプロキサン注200mg
2	一　般　名	シプロフロキサシン
3	申　請　者　名	バイエル薬品株式会社
4	成　分　・　含　量	1バッグ（100mL）中にシプロフロキサシン200mgを含有する注射剤
5	用　法　・　用　量	成人 通常、シプロフロキサシンとして、1回400mgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。 小児 1.一般感染症 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回6～10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。 炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。 2.嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善 通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。 （下線部を追加又は変更）
6	効　能　・　効　果	成人 〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属 〈適応症〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽 小児 1.一般感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌 〈適応症〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽 2.嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善 （下線部を追加）
7	備　考	添付文書（案）：別紙として添付 本剤は、フルオロキノロン系抗菌薬の注射剤である。

添付文書（案）

20XX 年 X 月改訂（第 2X 版）
2014 年 10 月改訂

貯　法：室温保存
バッグを外袋より取り出した後は，直射日光を避けて保存すること．

使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品[注)]

ニューキノロン系注射用抗菌剤

シプロキサン®注 200mg

（シプロフロキサシン注射剤）

Ciproxan®-I.V.200

日本標準商品分類番号	876241
承認番号	21200AMY00205
薬価収載	バッグ 2005 年 6 月
販売開始	バッグ 2005 年 7 月
効能追加	20XX 年 X 月
再審査結果	2009 年 3 月

DX

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く）を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(3) チザニジン塩酸塩を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（ただし，炭疽に限り，治療上の有益性を考慮して投与すること．）［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
(5) 小児等（ただし，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，嚢胞性線維症，炭疽の患児を除く）［「小児等への投与」の項参照］

■ 組成・性状

販売名		シプロキサン注 200mg
成分・含量		1 バッグ（100mL）中，シプロフロキサシン 200mg 含有
添加物	L-乳酸	71.5mg
	塩化ナトリウム	900mg
	pH 調整剤	適量
色・性状		無色～微黄色澄明の注射液
浸透圧比		0.99～1.10
pH		3.9～4.5

■ 効能・効果

成人

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属

〈適応症〉

敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽

小児

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性の炭疽菌，大腸菌，緑膿菌

〈適応症〉

複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，炭疽

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

成人

(1) 本剤の適用は，原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者，重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること．ただし，炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は，この限りではない．［「臨床成績」の項参照］
(2) シプロキサン錠と異なり，本剤の効能・効果は，敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽に限定されているので，それ以外の疾患には使用しないこと．［「臨床成績」の項参照］
(3) 本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）に対する有効性は証明されていないので，MRSA による感染症が明らかである場合，速やかに抗 MRSA 作用の強い薬剤を投与すること．

小児

(1) 関節障害が発現するおそれがあるので，リスクとベネフィットを考慮し，本剤の適用は，原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者，重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること．ただし，炭疽については，この限りではない．［「小児等への投与」の項参照］

■ 用法・用量

成人

通常，シプロフロキサシンとして，1 回 400mg を 1 日 2 回，1 時間かけて点滴静注する．患者の状態に応じて 1 日 3 回に増量できる．

小児

1. 一般感染症

複雑性膀胱炎，腎盂腎炎：通常，シプロフロキサシンとして，1 回 6～10mg/kg を 1 日 3 回，1 時間かけて点滴静注する．ただし，成人における 1 回量 400mg を超えないこととする．

炭疽：通常，シプロフロキサシンとして，1 回 10mg/kg を 1 日 2 回，1 時間かけて点滴静注する．ただし，成人における 1 回量 400mg を超えないこととする．

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

通常，シプロフロキサシンとして，1 回 10mg/kg を 1 日 3 回，1 時間かけて点滴静注する．ただし，成人における 1 回量 400mg を超えないこととする．

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること．
(2) 症状が緩解した場合には，速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい．
(3) 本剤は通常，点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため，希釈して緩徐に注入すること．すでに補液等が投与されている場合，側管に連結して投与することができる．ただし，薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること．［「適用上の注意」の項参照］
なお，著しい水分摂取制限がかかっている場合等，水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが，その際はできるだけ太い静脈から投与

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

することが望ましい.

(4)本剤は主として腎臓から排泄されるが，腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では，腎機能に十分注意し，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

〈参考〉

クレアチニンクリアランス (Ccr) (mL/min)	用法・用量
30≦ Ccr ≦60	1回 200mg を 12 時間毎に投与
Ccr <30	1回 200mg を 24 時間毎に投与

病状により必要と判断された場合には 1 回量として 400mg を投与する.

なお，クレアチニンクリアランス値(mL/min)＝[体重(kg)×(140－年齢)]/[72×血清クレアチニン値(mg/dL)]，女性の場合はこれに 0.85 を乗ずること[1].

(5)血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは 10%程度と大きな影響は受けない．血液透析中の患者への投与に際しては，必要に応じて低用量（200mg）を 24 時間毎に投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

(6)炭疽の治療には，臨床症状が緩解した場合には，速やかに経口剤投与に切り替え，計 60 日間投与することを，米国疾病管理センター（CDC）が推奨している.

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

(2)高度の腎障害のある患者［高い血中濃度が持続するので，慎重に投与すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）］

(3)うっ血性心不全，腎不全，ネフローゼ症候群等，ナトリウムの摂取が問題となる患者［本剤には塩化ナトリウムが含まれている．］

(4)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすことがある．］

(5)重症筋無力症患者［症状を悪化させることがある．］

(6)高齢者［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「高齢者への投与」の項参照］

(7)QT 延長を起こすおそれのある患者［QT 延長を起こすことがある．（「重大な副作用」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

(1)本剤による**ショック**，**アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること.

1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと．なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること.

2)投与に際しては，必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと.

3)投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと．特に，投与開始直後は注意深く観察すること.

3. 相互作用

本剤はチトクローム P450 1A2（CYP1A2）を阻害するので，本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させるおそれがある.

(1)**併用禁忌**（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く） カピステン等	痙攣を起こすことがあるので，併用しないこと.	併用により，ニューキノロン系抗菌剤の $GABA_A$ 受容体への阻害作用が増強され，痙攣が誘発されると考えられている. てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者，腎障害のある患者では特に注意すること.
チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンの Cmax が 7 倍，AUC が 10 倍それぞれ上昇し，血圧低下，傾眠，めまい等があらわれたとの報告がある．チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので，併用しないこと.	チザニジンの肝での代謝を阻害し，チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている.

(2)**併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンの Cmax が 17%，AUC が 22%それぞれ上昇したとの報告がある[2]．テオフィリンの作用を増強させる可能性があるので，併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと.	テオフィリンの肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている. 肝障害のある患者，高齢者では特に注意すること.
カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある.	カフェインの肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている.
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク，アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただし，皮膚外用剤以外のケトプロフェンとは併用禁忌） ロキソプロフェン，プラノプロフェン，ザルトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある．症状が認められた場合，両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと.	併用により，ニューキノロン系抗菌剤の $GABA_A$ 受容体への阻害作用が増強され，痙攣が誘発されると考えられている. てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者，腎障害のある患者では特に注意すること.
シクロスポリン	相互に副作用（腎障害等）が増強されるおそ	発現機序の詳細は不明であるが，相互に肝での代謝を

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れがあるので，頻回に腎機能検査（クレアチニン，BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること.	抑制し，一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている. 肝障害のある患者，高齢者では特に注意すること.
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し，出血，プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある. 本剤を併用する場合は，プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を測定するなど，観察を十分に行うこと.	発現機序の詳細は不明であるが，ワルファリンの肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている.
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド，グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し，低血糖があらわれることがある.	発現機序の詳細は不明であるが，グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告[3]がある. また，膵臓のβ細胞を用いた *in vitro* 試験において，本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある.
ロピニロール塩酸塩	ロピニロールの Cmax が 60%，AUC が 84%それぞれ上昇したとの報告がある. ロピニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には，必要に応じてロピニロールの用量を調節すること.	併用により，ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている.
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し，作用が増強されるおそれがある. 併用する場合には患者の状態を十分に観察すること.	発現機序の詳細は不明であるが，メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている.
クラスIA抗不整脈薬 キニジン，プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン，ソタロール等	本剤を併用した場合，QT 延長がみられるおそれがある.	併用により，QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある.
クロザピン オランザピン	経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血	併用により，左記薬剤の肝での代謝が阻害されるため

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中濃度が 29%と 31%それぞれ上昇したとの報告がある. 左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には，必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること.	と考えられている.
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルの Cmax 及び AUC がそれぞれ約 2 倍上昇したとの報告がある.	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが，発現機序の詳細は不明である.
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある. 本剤を併用する場合は，フェニトインの血中濃度を測定するなど，観察を十分に行うこと.	機序不明

4. 副作用

承認時（本剤 1 回 200mg 1 日 2～3 回又は 1 回 300mg 1 日 2 回）及び使用成績調査（主に 1 日量として 600mg）での調査症例 3,628 例中 323 例（8.90%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ，主な副作用は肝機能障害 106 件（2.92%），ALT（GPT）上昇 47 件（1.30%），AST（GOT）上昇 45 件（1.24%），発疹・蕁麻疹等 26 件（0.72%）等であった.（再審査終了時）

国内臨床試験において，本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 3 回投与された 38 例中 17 例（44.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ，主な副作用は ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，肝機能異常，好酸球増多，血管炎，注射部位紅斑，注射部位反応であり，それぞれ 2 例（5.3%）に認められた.（用法・用量の一部変更申請時）

(1) **重大な副作用**（0.1%未満）

1) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，浮腫，蕁麻疹等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.
2) **大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある. 腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと.
3) **横紋筋融解症**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし，急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること.
4) **間質性肺炎**：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと.
5) **低血糖**：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者，特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であら

われやすい）ので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

6) **痙　攣**：痙攣があらわれることがある（特に，腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい）ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「高齢者への投与」の項参照］

7) **骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少**：骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

8) **劇症肝炎，肝機能障害，黄疸**：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

9) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

10) **急性腎不全，間質性腎炎**：急性腎不全，間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

11) **アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害**：アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので，腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，外国において，投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている．

12) **錯乱，抑うつ等の精神症状**：錯乱，抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

13) **重症筋無力症の悪化**：重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

14) **血管炎**：血管炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

15) **QT 延長，心室頻拍（Torsades de pointes を含む）**：QT 延長，心室頻拍（Torsades de pointes を含む）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．太字の副作用については投与を中止すること．

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※
過敏症	**発疹，瘙痒，蕁麻疹，発熱，発赤（結節性紅斑）**	**浮腫（末梢，血管，顔面，咽頭）**	**光線過敏症，固定薬疹，血清病様反応**
腎　臓	BUN 上昇，クレアチニン上昇		血尿，結晶尿
肝　臓	**AST(GOT) 上昇，ALT(GPT) 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇**		
循環器			頻脈，失神，ほてり，低血圧，片頭痛
血　液	**好酸球増多，貧血**	**赤血球減少，白血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，血小板増加，白血球増加**	**点状出血，プロトロンビン量増加，溶血性貧血**
消化器	下痢，嘔気	食欲不振，胃不快感，腹部膨満感，嘔吐，口内炎	腹痛，消化不良，膵炎
感覚器		眼内異物感	味覚異常，無嗅覚，嗅覚錯誤，一過性難聴，耳鳴，視覚異常
精神神経系		振戦，頭痛，めまい	眠気，無力症，不眠症，不安，発汗，悪夢，幻覚，精神病，失調，末梢性ニューロパシー（しびれ感等），筋緊張亢進，頭蓋内圧亢進，激越，意識障害
投与部位	注射部位反応（血管痛，静脈炎，紅斑，炎症等）		
その他		倦怠感，高血糖	関節痛，筋肉痛，モニリア症，呼吸困難，胸痛，背部痛，関節障害，筋無力症，CK(CPK)上昇

※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした．

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため，腎機能に十分注意し，患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照］

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．［母乳中へ移行することが報告されている．］

7. 小児等への投与

(1) 関節障害が発現するおそれがあるので，本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること．［複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において，関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン 9.3%（31/335 例），対照薬 6.0%（21/349 例）であった[4]．また，動物実験（幼若イヌ，幼若ラット）で関節異常が認められている．］

(2) 低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない．

8. 過量投与

徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある．

処　置：腎機能をモニターするとともに，水分及び電解質の補充を行う．シプロフロキサシンは腹膜透析，血液透析では少量（10%程度）しか除去されない．

9. 適用上の注意

(1) **投与経路**：本剤は点滴静注にのみ使用すること．

(2) **投与前**：寒冷期に結晶が析出することがあるので，このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること．

(3) **調製方法**：原則として，点滴静注に際しては，生理食塩液，ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること．

(4) **調製時**：本剤と配合した時に沈殿，混濁，変色が認められた場合には投与しないこと．特にアルカリ性の溶液と配合しないこと（本剤の pH は 3.9～4.5 の範囲である）．配合変化試験において，すべての注射剤が検討されているわけではないが，本剤と配合した直後から 24 時間後までに，沈殿等が観察された薬剤があるので，配合時には配合変化データを参照すること．

(5) **投与方法**：静脈内急速投与により，血管痛，静脈炎を起こすことがあるので，これらを予防するために注射部位，注射方法等について十分注意し，30 分以内の点滴静注は避けること．

(6) **その他の注意**：分割投与しないこと．

10. その他の注意

(1) 大量投与［750mg/回以上（経口剤）］により結晶尿が認められたとの報告がある．

(2) プロベネシドによる影響
プロベネシドとの併用により，本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが，$t_{1/2}$ の延長と AUC の増加が認められたとの報告がある．

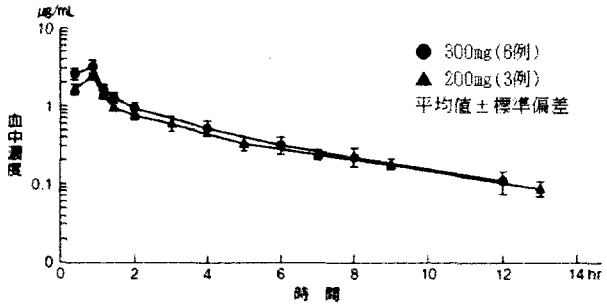
(3) 遺伝毒性については，*in vitro* 試験の一部（マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験，ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験，チャイニーズハムスターCHL 細胞を用いた染色体異常試験）成績において，陽性を示したとする報告がある．

(4) 光遺伝毒性については，ネズミチフス菌 TA104 を用いた復帰突然変異試験，チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験，マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている．

■ 薬物動態

健康成人における血中濃度

日本人健康成人に 1 回 200，300mg を 1 時間点滴静注した場合，血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである[5,6]．



点滴静注（単回）時の薬物動態学的パラメータ

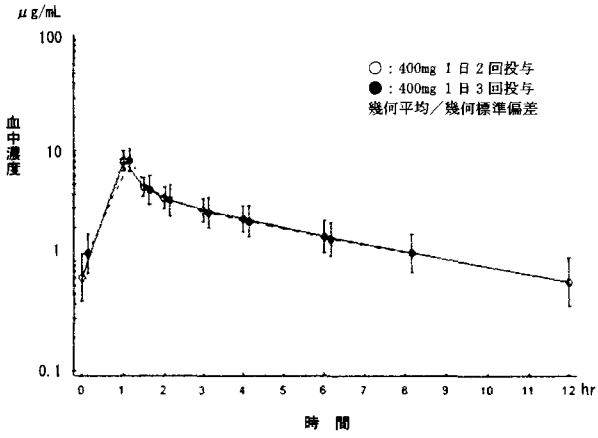
投与量	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Cmax (μg/mL)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)
200mg	0.20 ±0.01	3.5 ±0.3	2.53 ±0.16	29.1 ±2.1	117.3 ±16.0	30.3 ±3.2	6.66 ±0.73
300mg	0.12 ±0.03	2.6 ±0.3	3.33 ±0.55	23.3 ±7.4	111.8 ±21.8	41.5 ±9.3	7.49 ±1.39

$t_{1/2}$：半減期，Cmax：最高血中濃度，Vc：体循環分布容積
Vss：定常状態分布容積，CLtot：総クリアランス
AUC：血中濃度時間曲線下面積

外国人健康成人に 1 回 200～400mg を 1 時間点滴静注した結果，本薬の薬物動態は 400mg まで線形であることが示唆された[7,8]．

患者における血中濃度

日本人患者に 1 回 400mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回 1 時間点滴静注反復投与した場合の投与開始 3～6 日目における血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである[9]．



患者における薬物動態学的パラメータ

投与量	$AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$t_{1/2,ss}$* (hr)
400mg 1日2回	25.8 (23.4) [21]	8.07 (22.5) [22]	2.44～8.10 [23]
400mg 1日3回	22.2 (28.8) [8]	8.14 (24.1) [8]	3.00～4.54 [8]

幾何平均（変動係数%）［例数］，*：範囲

分　布

体液，組織内移行性は良好であり，喀痰，胆汁，死腔液，腹水への移行が認められた[10~12]．

また，外国人で肺組織，胆汁，女性性器組織（膣，卵巣，卵管，子宮），副鼻腔粘膜，前立腺で血中濃度と同程度もしくはそれ以上，腹膜及びその滲出液，腹水，皮膚，脂肪組織，扁桃で血中濃度と同程度の体液及び組織中濃度が認められている[13]．

代　謝

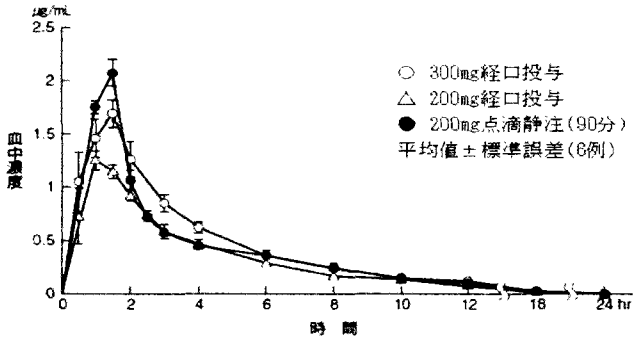
健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，血中及び尿中代謝物として脱エチレン体（M1），N-硫酸抱合体（M2），オキソ体（M3）の3種が検出されている．血中濃度推移から求めた未変化体に対する存在比はそれぞれ1.8%，4.8%，7.3%と低かった[6]．

排　泄

本剤は主として腎臓から排泄される．健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，投与量に対する投与後24時間までの尿中排泄率は未変化体：58.1%，代謝物 M1：1.0%，M2：2.6%，M3：4.6%であり，未変化体と代謝物あわせて66.3%である[6]．

経口投与との比較

健康成人男子（20～22歳）6名を対象に本剤200mgを90分点滴静注により，シプロキサン錠200mg及び300mg（100mg錠2錠または3錠）を経口投与により，クロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した．本剤200mg点滴静注時の血中濃度は投与終了時に200mg経口投与時より1.5倍高いピーク値（Cmax）を示し，その後は比較的速やかに低下し，経口投与時と同様の推移で消失した．また，200mg点滴静注時の $AUC_{0-\infty}$ は，経口投与時の1.2倍であった．なお，200mg点滴静注時の血中濃度を300mg経口投与時（承認通常用量の範囲外）と比較したとき，Cmaxは1.2倍，AUCは0.9倍であった．シプロフロキサシンの経口投与時のバイオアベイラビリティーは，82.5%であった[14]．



経口投与時及び点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	CLtot (L/hr)	AUC (μg·hr/mL)
300mg 経口投与	1.71 ±0.17	0.98 ±0.16	0.58 ±0.14	3.40 ±0.22	——	7.31 ±0.50
200mg 経口投与	1.41 ±0.09	0.98 ±0.13	0.61 ±0.10	3.49 ±0.24	——	5.42 ±0.21
200mg 点滴静注 (90分)	2.06 ±0.07	1.50 ±0.00	0.24 ±0.05	3.89 ±0.17	30.6 ±1.3	6.60 ±0.27

経口剤1回300mg投与は，承認通常用量の範囲外である．

高齢者の血中濃度

高齢者（70～76歳）に1回200mg，1日1回1時間点滴静注（1例），1回300mg 1時間1日2回点滴静注（4例）した場合，健康成人と比較してAUCの増加，CLtotの低下が認められ，またCmaxの増加，Vssの低下が示唆された[10,11]．

高齢者における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	年齢 (歳)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Cmax (μg/mL)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)
200mg 1時間点滴	71	0.27	2.6	3.51	24.9	69.0	28.8	6.95
300mg 1時間点滴	70	0.11	2.7	3.53	24.8	97.2	29.8	10.08
	71	0.30	3.5	5.71	24.3	77.6	22.6	13.29
	75	0.71	3.6	3.13	73.5	108.8	24.4	12.31
	76	0.47	3.5	5.16	36.6	75.4	19.5	15.37

小児患者の血中濃度［参考：外国人］

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，非嚢胞性線維症小児患者（体重 30kg，クレアチニンクリアランス 100mL/min を想定）におけるクリアランス及び分布容積の母集団平均値はそれぞれ 0.60L/h/kg 及び 2.16L/kg であり，承認用法・用量を投与した際の薬物動態は，小児患者と成人患者とで明らかな差はないことが推定された[15]．

腎機能障害患者での薬物動態［参考：外国人］

クレアチニンクリアランス値（Ccr）により腎機能正常例（Ccr＞90）（10例），軽度障害者（61≦Ccr≦90）（11例），中等度障害者（31≦Ccr≦60）（11例）及び，重度障害者（Ccr≦30）（10例）の4群に分け，1回400mg（重度障害者に対しては300mg）を8～12時間毎に本剤を点滴静注にて反復投与したところ，腎機能低下に伴い血中濃度の上昇，半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められている[16]．

腎機能障害患者における点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

クレアチニンクリアランス 投与量・投与間隔	Cmax (mg/L) 1日目	AUC (mg·hr/L) 1日目	AUC_{0-24}[c] (mg·hr/L) 1日目	$t_{1/2}$ (hr) 1日目	CLtot (L/hr/kg) 1日目	CLr (L/hr/kg) 1日目
Ccr＞90[a] 400mg 8時間毎(10例)	3.80 (14)	10.2 (19)	32.5 (18)	4.59 (16)	0.45 (20)	0.234 (12)
61≦Ccr≦90[a] 400mg 8時間毎(11例)	4.59 (20)[b]	15.4 (22)[b]	50.4 (22)[b]	5.23 (32)	0.33 (19)[b]	0.138 (80)
31≦Ccr≦60[a] 400mg 12時間毎(11例)	5.35 (28)[b]	21.5 (26)[b]	48.3 (24)[b]	5.72 (13)[b]	0.23 (20)[b]	0.087 (47)[b]
Ccr≦30[a] 300mg 12時間毎(10例)	4.28 (21)[b]	30.1 (28)[b]	66.3 (29)[b]	8.33 (30)[b]	0.13 (26)[b]	0.018 (86)[b]

a：単位 mL/min/1.73m²　　幾何平均（変動係数%）
b：p＜0.05（vs. Ccr＞90[a] group）
c：$AUC_{0-\tau,ss}$×投与回数/日
Ccr：クレアチニンクリアランス（24時間内因性クレアチニンクリアランス試験による）
CLr：腎クリアランス

血液透析患者での薬物動態［参考：外国人］

血液透析を受けている慢性腎障害患者7例を対象として，本剤400mgをクロスオーバー法により，血液透析終了直後及び血液透析開始2時間前にそれぞれ単回点滴静注（1時間）した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりである．パラメータに両投与時期間で大差は認められず，血液透析により除去されたシプロフロキサシンは10%程度と考えられた[17]．

血液透析前後における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与時期	Cmax (mg/L)	AUC_{0-24} (mg·hr/L)	AUC (mg·hr/L)	AUC_{norm} (kg·hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	CLr (L/hr)	CLd (L/hr)
血液透析後	7.01 (44)	39.4 (41)	44.7 (56)	8.84 (50)	12.5 (68)	129.2 (22)	8.95 (56)	0.10 (169)	1.18 (85)
血液透析2時間前	5.71 (45)	34.6 (45)	38.4 (55)	7.65 (45)	11.4 (62)	160.4 (27)	10.4 (55)	0.11 (158)	2.44 (37)

CLd（dialysate clearance）：血液透析によるクリアランス
AUC_{norm}：体重当たりの投与量（mg/kg）で標準化したAUC
幾何平均（変動係数%），7例

〈参　考〉

1. 局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉内投与）において，軽度の組織障害性が観察されたが，サルにおける4週間反復点滴静脈内投与試験では，投与部位における局所刺激性は認められなかった．

2. 関節毒性

幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復投与試験（経口）において，関節軟骨のびらん等が認められた．成熟動物（サル）を用いた反復静脈内投与試験においてはいずれの試験でも関節毒性は認められなかった．

3. 眼毒性

サルを用いた 4，13，26 週間反復静脈内投与試験において，いずれの試験でも眼毒性を示唆する所見は認められなかった．ネコを用いた 2 週間静脈内投与試験において，ERG（網膜電位図）及び VEP（視覚誘発脳波）に関して異常は認められなかった．

4. 腎毒性

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験において，それぞれ高用量群［ラット（4 週間：80mg/kg/日，26 週間：20，40mg/kg/日），サル（4 週間：30mg/kg/日，13 週間：18mg/kg/日，26 週間：20mg/kg/日，4 週間/点滴静脈内投与：20mg/kg）］で尿中に排泄されたシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた．

また，ウサギを用いた反復静脈内投与試験において，30mg/kg/日群で正常ウサギに尿細管拡張が，腎障害ウサギに病理組織学的所見の悪化がみられ，無毒性量は 10mg/kg/日であった．

5. 光毒性

マウスに静脈内投与後 UVA を照射したが，光毒性は 100mg/kg/日においても認められなかった．

6. ヒスタミン遊離能

ラット腹腔肥満細胞及びヒト皮膚肥満細胞を用いた *in vitro* 試験[18]において，200μg/mL 以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた．

■ 臨床成績

1. 成人

(1) 1 回 200mg 1 日 2 回あるいは 3 回，及び 1 回 300mg 1 日 2 回投与時の有効性

前治療注射剤（第 3 世代セフェム系，カルバペネム系）無効例※での有効性

疾患名		有効率			
		①に該当する症例	②に該当する症例	その他の症例	合計
効能・効果にあげた疾患	敗血症	0/1	3/3	3/4	6/8 (75.0)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10 (90.0)	8/8/ (100)	31/33 (93.9)	48/51 (94.1)
	肺炎	4/5	5/5	100/120 (83.3)	109/130 (83.8)
	胆嚢炎，胆管炎	3/4	0/2	11/12 (91.7)	14/18 (77.8)
	腹膜炎	6/8 (75.0)	2/2	13/17 (76.5)	21/27 (77.8)
	合計	22/28 (78.6)	18/20 (90.0)	158/186 (84.9)	198/234 (84.6)

※：前治療注射剤無効の定義：本剤投与開始 3 日前までに第 3 世代セフェム系あるいはカルバペネム系注射用抗菌剤が 3 日間以上投与され十分な効果が得られなかった症例

①：第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤無効例

②：カルバペネム系注射用抗菌剤無効例

首記の適応症に対する本剤の有効率は第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤無効例で 78.6%（22/28 例），カルバペネム系注射用抗菌剤無効例で 90.0%（18/20 例）であった．

起炎菌別有効率ではブドウ球菌属では 68.8%（11/16 例），腸球菌属では 92.3%（12/13 例），大腸菌では（4/5 例），クレブシエラ属では 57.1%（4/7 例），エンテロバクター属では 87.5%（7/8 例），緑膿菌では 80.8%（21/26 例）であった．

細菌性肺炎を対象に本剤 1 回 300mg あるいは対照薬としてセフタジジム水和物 1 回 2g，それぞれ 1 日 2 回点滴静注を行った比較試験における有効率は，本剤 85.7%（78/91 例），対照薬 84.0%（63/75 例）であり，臨床効果における同等性（非劣性）が検証された．一方，細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤 78.9%（30/38 例），対照薬 100%（28/28 例）と本剤が有意に劣っていた．起炎菌別にみると，肺炎球菌単独菌感染例で本剤の菌消失率が 58.3%（7/12 例）と対照薬 100%（8/8 例）に比較して低値を示した[19]．

重症あるいは難治性感染症（内科，泌尿器科及び外科系）患者を対象として本剤 200mg 1 日 2～3 回又は 300mg 1 日 2 回点滴静注した後期第Ⅱ相試験における複雑性尿路感染症患者での有効率は 40.6%（13/32 例）と低かった[11]．

(2) 1 回 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回投与時の有効性

重症又は他の抗菌剤で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象に本剤 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回点滴静注を行った臨床試験における治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の細菌性肺炎での治癒率（「治癒」であった被験者の割合）は 70.0%（14/20 例）であった．細菌学的効果が判定できた症例での治癒判定時の菌消失率は 54.5%（6/11 例）であった[9]．

本剤の適応症におけるインフルエンザ菌に対する有効性は承認時までの集積症例では検証されていない．

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない．

2. 小児［参考：外国人］

複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者（1～17 歳）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において，治癒判定時（治療終了後 5～9 日目）の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は，シプロフロキサシン*95.7%（202/211 例），対照薬**92.6%（214/231 例）であり，群間差［95%信頼区間］は，3［−1.3，7.3］%で，対照に対する非劣性（非劣性マージン：10%）が検証された．治癒判定時の菌消失率はシプロフロキサシン 86%（178/206 例），対照薬 81%（181/224 例）であった[4]．

嚢胞性線維症の肺感染増悪の小児患者（5～17 歳）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において，投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合は，シプロフロキサシン*100%（41/41 例），対照薬***100%（43/43 例）であり，投与終了時の 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化率は，シプロフロキサシン 12.3%，対照薬 16.4%であった[20]．

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない．

*：静注剤又は経口剤

**：セフタジジムとセフィキシム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾールとの併用レジメン

***：トブラマイシンとセフタジジムとの併用レジメン

■ 薬効薬理

抗菌作用

1. グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し，ブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属に対して優れた抗菌作用（*in vitro*）を示す．なお，ブドウ球菌属，腸球菌属，大腸菌，エンテロバクター属（*Enterobacter cloacae*）及び緑膿菌においては経口剤承認時に比べて感受性の低下傾向が認められている[21～26]．
2. 臨床分離株に対する抗菌作用はグラム陽性菌において MIC_{50} が 0.39～3.13μg/mL，グラム陰性菌においては MIC_{50} が≦0.025～1.56μg/mL である[21～23]．
3. 黄色ブドウ球菌，大腸菌，肺炎桿菌，緑膿菌のマウス全身感染症モデルに静脈内及び経口投与した試験では，いずれの菌株においても静脈内投与の治療効果は経口投与より優れ，ED_{50} 値は約 1/14～1/6 倍である[27]．

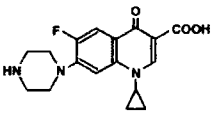
4. 雌雄アカゲザルに炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後の肺炭疽に対する発症抑制効果が検討された．同菌株に対する MIC は 0.08μg/mL であった．吸入曝露 24 時間後より本剤を 30 日間経口投与した結果，非治療群（10 例中 9 例死亡：吸入曝露後 3～8 日以内）と比較し，本剤投与群（9 例中 1 例死亡：投与終了後 6 日目）で有意な死亡率の低下が認められた[28]．

作用機序

細菌の DNA ジャイレースに作用し，DNA 合成を阻害する．抗菌作用は殺菌的で溶菌作用が認められる．最小発育阻止濃度は最小殺菌濃度とほぼ一致し，細菌の対数増殖期だけでなく休止期にも作用する[29]．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：シプロフロキサシン（Ciprofloxacin）JAN
(Ciprofloxacin INN)
(略号：CPFX)

化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

分子式：$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

分子量：331.34

性　状：本品は微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末である．本品は酢酸（100）に溶けやすく，0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくく，ジクロロメタンに極めて溶けにくく，水，アセトニトリル，メタノール，エタノール（99.5），アセトン，酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない．

■ 取扱い上の注意

1. 製品の品質を保持するため，ソフトバッグの外袋は使用時まで開封しないこと．
2. 外袋の内側に内容液の漏出が認められる場合は，無菌性が損なわれている可能性があるので，使用しないこと．
3. 排出口をシールしているフィルムが万一はがれているときは使用しないこと．
4. 使用後の残液は使用しないこと．
5. 連結管による混合投与の場合は，Y 字型連結にして使用すること．
6. 注射針はゴム栓の刺針部（中央の凹部）にまっすぐ刺し入れること．また，同一個所に繰り返し刺さないこと．
7. 大気圧で自然に内容液が排出されるため，通気針は不要である．

■ 包　装

注射剤　200mg　ソフトバッグ　100mL×10

■ 主要文献

1) Cockcroft, D.W. et al. : *Nephron*, **16**, 31 (1976)
2) 二木芳人他：基礎と臨床, **20** (17), 8903 (1986)
3) Roberge, R.J. et al. : *Ann. Emerg. Med.*, **36** (2), 160 (2000)
4) Cyrus P. ：バイエル薬品社内資料［複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者における二重盲検試験(外国人)］(2003)
5) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31** (7), 2433 (1997)
6) 東　純一他：基礎と臨床, **31** (8), 2701 (1997)
7) Rogge M.C. et al. ：バイエル薬品社内資料［健康成人における薬物動態(外国人, 300 及び 400mg)］(1990)
8) Lettieri J.T. et al. ：バイエル薬品社内資料［健康成人における薬物動態(外国人, 200 及び 400mg)］(1990)
9) Sampson-Landers, C. ：バイエル薬品社内資料［肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人患者における高用量の非盲検試験］(2015)
10) 原　耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 923 (1997)
11) 小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **45** (10), 846 (1997)
12) 相川直樹他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 936 (1997)
13) Bergan, T. : *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, 103 (1990)
14) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31** (7), 2503 (1997)
15) Rajagopalan P. et al. ：バイエル薬品社内資料［小児患者における薬物動態(外国人)］(2003)
16) Shah, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **38**, 103 (1996)
17) Hogan, C. et al. ：バイエル薬品社内資料［血液透析患者における薬物動態(外国人)］(1993)
18) 中川武正他：炎症, **15** (4), 337 (1995)
19) 原　耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 901 (1997)
20) Church, D.A. et al. ：バイエル薬品社内資料［嚢胞性線維症の小児患者における二重盲検試験(外国人)］(1995)
21) 西野武志：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］(1997)
22) 井上松久：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］(1994)
23) 中根たみ子他：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］(1997)
24) Saito, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **18**, 251 (1986)
25) 山口恵三他：*Jpn. J. Antibiotics*, **61**, 241 (2008)
26) Takesue, Y. et al. : *J. Infect. Chemother.*, **18**, 816 (2012)
27) 西野武志他：*Chemotherapy*, **42**, 140 (1996)
28) Friedlander, A.M. et al. : *J. Inf. Dis.*, **167**, 1239 (1993)
29) 山下　悟他：*Chemotherapy*, **33** (S-7), 1 (1985)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．

富士フイルムファーマ株式会社　お客様相談室
東京都港区西麻布二丁目 26 番 30 号
TEL：0120-121210　FAX：03-6418-3880

販 売 元 富士フイルム ファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

®：バイエルグループの登録商標

（新聞発表用）

1	販　売　名	リューブリン PRO 注射用キット 22.5mg
2	一　般　名	リュープロレリン酢酸塩
3	申　請　者　名	武田薬品工業株式会社
4	成　分　・　含　量	1 シリンジ中にリュープロレリン酢酸塩 22.5mg を含有する用時懸濁注射剤（水性懸濁用液 1mL を分割充てんしたコンビネーション製品）
5	用　法　・　用　量	通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
6	効　能　・　効　果	○前立腺癌 ○閉経前乳癌
7	備　　考	取扱い区分：医療用医薬品（5）新剤形医薬品 ・　添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニストである、リュープロレリン酢酸塩22.5mgを含有する24週間持続型の徐放性製剤である。

添付文書案

LH－RH[注1] 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤

劇薬　処方箋医薬品[注2]

日本標準商品分類番号　872499

承認番号	薬価収載	販売開始

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

リューブリン®PRO注射用キット22.5mg
「タケダ」

LEUPLIN® PRO FOR INJECTION KIT 22.5 mg.

注射用リュープロレリン酢酸塩

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

前立腺癌の場合	本剤の成分又は合成 LH－RH、LH－RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
閉経前乳癌の場合	(1) 本剤の成分又は合成 LH－RH、LH－RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

本剤は白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤である。

有効成分	リュープロレリン酢酸塩	22.5mg
添加物	乳酸重合体 ステアリン酸 D－マンニトール	84.96mg 5.05mg 19.9mg

なお、本製品はキット品であり、粉末部本体と液体部（懸濁用液 1mL）が一体となっている。懸濁用液 1mL には、注射用水及び添加物として D－マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg、ポリソルベート 80 1mg を含有する。
本剤が添付の懸濁用液 1mL で懸濁された場合、pH は 6.0～7.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約1である。

【効能・効果】

○ 前立腺癌
○ 閉経前乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

全効能疾患共通
患者の治療歴等について、**【臨床成績】**の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
閉経前乳癌の場合
本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

全効能疾患共通
本剤は **24 週間持続の徐放性製剤**であり、**24 週を超える間隔で投与**すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、**臨床所見が一過性に悪化するおそれ**があるので、24 週に1回の用法を遵守すること。

閉経前乳癌の場合	(1) 治療に際しては**妊娠していないことを確認し**、また、**治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせる**こと。 (2) **エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下**がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

前立腺癌の場合	脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者［初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。］
閉経前乳癌の場合	粘膜下筋腫のある患者［出血症状が増悪することがある。］

2. 重要な基本的注意

全効能疾患共通

(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
(2) 本剤は 24 週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。
（「副作用」、「適用上の注意」の項参照）

前立腺癌の場合	**初回投与初期**に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪**がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、**尿路閉塞**あるいは**脊髄圧迫**のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
閉経前乳癌の場合	(1) **初回投与初期**に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪**等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (2) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (3) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 （「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

前立腺癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg が投与された81例中45例（55.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、注射部位紅斑 13.6%（11/81 例）、注射部位疼痛 6.2%（5/81 例）、糖尿病 6.2%（5/81 例）、ほてり 6.2%（5/81 例）等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg が投与された83例中77例（92.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 50.6%（42/83 例）、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、白血球数減少 18.1%（15/83 例）、関節痛 16.9%（14/83 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、体重増加 14.5%（12/83 例）、頭痛 13.3%（11/83 例）、倦怠感 12.0%（10/83 例）、筋骨格硬直 12.0%（10/83 例）、多汗症 10.8%（9/83 例）、動悸 8.4%（7/83 例）、脂肪肝 7.2%（6/83 例）、注射部位内出血 6.0%（5/83 例）、心電図 QT 延長 6.0%（5/83 例）、骨粗鬆症 6.0%（5/83 例）、不眠症 6.0%（5/83 例）、閉経期症状 6.0%（5/83 例）、高血圧 6.0%（5/83 例）等であった。

注1）LH－RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン　　注2）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

以下の副作用は上記の臨床試験、あるいは4週間又は 12 週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。
本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1)重大な副作用

全効能疾患共通

1)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う**間質性肺炎**(0.1%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2)**アナフィラキシー**(0.1%未満)があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4)**糖尿病の発症又は増悪**(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5)**下垂体卒中**(頻度不明)が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

6)**心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

前立腺癌の場合	1)**うつ状態**(0.1%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。 2)下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞**あるいは**脊髄圧迫**(5%以上)がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。 3)**心不全**(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
閉経前乳癌の場合	エストロゲン低下作用に基づく**更年期障害様のうつ状態**(0.1～5%未満)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。

(2)その他の副作用

前立腺癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1)**肝臓** 注3)	**LDH上昇**	**黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AL-Pの上昇**		
2)**内分泌系**	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
3)**筋・骨格系**		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
4)**皮膚**		皮膚炎、頭部発毛		
5)**泌尿器系**		頻尿、血尿、BUNの上昇		
6)**循環器**		心電図異常、心胸比増大		
7)**血液**		貧血、血小板減少		
8)**消化器**		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
9)**過敏症**		発疹、瘙痒		
10)**投与部位** 注3)	**硬結**	**疼痛、発赤**		**膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応**
11)**その他**		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	

*製造販売後の自発報告のため頻度不明
注3)観察を十分に行うこと。

閉経前乳癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1)**低エストロゲン症状**	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
2)**女性生殖器**		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
3)**筋・骨格系**	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
4)**皮膚**		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
5)**精神神経系**		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
6)**過敏症**		発疹、瘙痒		
7)**肝臓** 注3)		**AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇**	**黄疸**	
8)**消化器**		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇		
9)**循環器**		心悸亢進、血圧上昇		
10)**血液**		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
11)**泌尿器系**		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
12)**投与部位** 注3)	**硬結**	**疼痛、発赤**		**膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応**
13)**その他**		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	

*製造販売後の自発報告のため頻度不明
注3)観察を十分に行うこと。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

閉経前乳癌の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。[LH－RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット、ウサギ)[1]並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)[1]がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

5. 適用上の注意

全効能疾患共通

(1)**投与経路**:皮下注射のみに使用すること。
［静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。］

(2)**投与法**:
皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
1)注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
2)注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
3)注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
4)注射部位をもまないように患者に指示すること。

(3)**調製法**:
用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

6. その他の注意

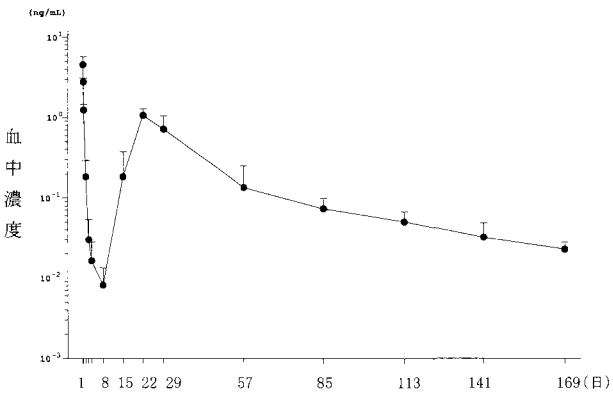
全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。[2]

【薬物動態】

前立腺癌の場合 [3,4]

前立腺癌患者(未治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



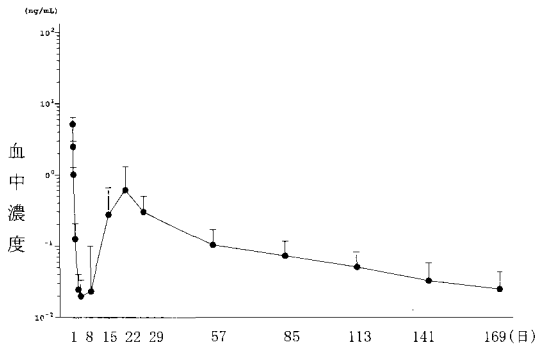
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n=6	4.65±0.97	1.00 (0.92、1.05)	799.5±178.8	927.2±320.7

平均値±標準偏差(ただし、Tmaxは中央値(最小値、最大値))

前立腺癌患者(既治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

閉経前乳癌の場合 [5]

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与(タモキシフェン 20mg/日を併用投与)した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n=22	5.20±1.03	0.97 (0.77、1.40)	560.9±190.5	894.9±277.7

平均値±標準偏差(ただし、Tmaxは中央値(最小値、最大値))

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

【臨床成績】

前立腺癌の場合 [4]

前立腺癌既治療患者(リューブリンSR注射用キット11.25mgの投与により抗腫瘍効果が安定している患者)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した。主要評価項目である、投与開始から48週後における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL以下)を維持した患者の割合は22.5mg投与群で100%(81/81例)、11.25mg投与群で98.7%(78/79例)、両群の差[95%信頼区間]は1.3%[-3.4%, 6.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

閉経前乳癌の場合 [5]

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)。主要評価項目である、投与4週から48週後における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL以下)に抑制された患者の割合は、22.5mg投与群で97.6%(81/83例)、11.25mg投与群で96.4%(81/84例)、両群の差[95%信頼区間]は1.2%[-5.2%, 7.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

【薬効薬理】

1. 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する(慢性作用)。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体-性腺機能抑制作用を示す。[6~9]

2. 性腺ホルモン濃度抑制作用

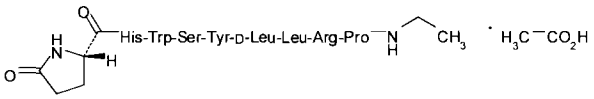
(1)前立腺癌患者において24週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。[4]

(2)閉経前乳癌患者において24週に1回の皮下投与により血清エ

ストラジオール濃度は概ね閉経期レベル以下に低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。[5)]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式 ：



一般名： リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate)〔JAN〕
化学名： 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate
分子式： $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}\cdot C_2H_4O_2$
分子量： 1269.45
性　状： リュープロレリン酢酸塩は白色～帯黄白色の粉末である。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。吸湿性である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

1 キット

【主要文献】

1) 大島洋次郎　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：589, 609, 625, 633, 1990.
2) 茶 谷 文 雄　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：575, 1990.
3) 河村栄美子　他：癌と化学療法, **41**：587, 2014.
4) 前立腺癌患者を対象とした第3相試験成績(社内資料)
5) 閉経前乳癌術後患者を対象とした第3相試験成績(社内資料)
6) 須 藤 勝 一　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：515, 1990.
7) 前多敬一郎　他：薬理と治療, **18**：2615, 1990.
8) 山 崎　巌　他：武田研究所報, **36**：64, 1977.
9) 須 藤 勝 一　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：521, 1990.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武 田 薬 品 工 業 株 式 会 社　くすり相 談 室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

（新聞発表用）

1	販売名	アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
2	一般名	ヒスタミン二塩酸塩
3	申請者名	日本たばこ産業株式会社
4	成分・含量	アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩 （1 バイアル中，ヒスタミン二塩酸塩として 20 mg 含有）
5	用法・用量	診断 通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。
6	効能・効果	診断 アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照
7	備考	本剤はアレルゲン検査時の陽性対照である。 添付文書（案）を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
87729

承認番号	
薬価収載	20**年**月
販売開始	20**年**月
国際誕生	1987年8月

20**年**月作成（第1版）

貯法等：遮光，2～8°C保存（凍結不可）
使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）
注意：（取扱い上の注意 参照）

（案）

アレルゲン検査陽性対照薬

処方箋医薬品[注1)]

アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩

Histamine dihydrochloride 10mg/mL
（ヒスタミン二塩酸塩液）

注1）注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

組成	本剤は有効成分 （1バイアル：2mL中）ヒスタミン二塩酸塩として20mg含有
添加物	濃グリセリン50%(v/v)，フェノール0.51%(w/v)，リン酸水素二ナトリウム二水和物，リン酸二水素ナトリウム，塩化ナトリウム，pH調節剤
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	5.3～6.3

【効能・効果】

診断
アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照

【用法・用量】

診断
通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ，本剤1滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤を滴下すると，15分後に通常3mm以上の膨疹が形成される。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1)正確な皮膚反応テストを行うため，実施部位に皮膚病変がないことを十分に確認すること。
(2)正確な皮膚反応テストを行うため，皮膚反応テスト前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また，皮膚反応テストを実施する約1週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。
(3)皮膚反応テスト実施後，実施部位の観察を十分に行うこと。皮膚反応テスト実施部位に発生する皮膚症状（かゆみ）や軽微な疼痛（痛み）が数時間持続する場合がある。
(4)陽性反応を示さない場合は，日を改めて再検査することが望ましい。

2. 副作用

本剤の皮膚反応テスト（プリックテスト）での国内臨床試験の安全性評価対象30例において，副作用は認められなかった（承認時）。

その他の副作用
観察を十分に行い，次のような症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

	頻度不明※
過敏症	過敏症，呼吸困難，紅斑

※海外の自発報告

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので検査に際しては注意すること。

4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，産婦，授乳婦等に対する安全性は確立していない。

5. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 適用上の注意

皮膚反応テスト実施時：
スクラッチエキス用対照液（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を同時に用いて反応を比較すること。

【臨床成績】

健康成人男女30例を対象に，本剤と陰性対照薬（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を用いた無作為化二重盲検試験による皮膚反応テスト（プリックテスト）を行った。テスト実施15分後の結果は，下記のとおりであった。[1)]

膨疹（平均径）の陽性率

本剤の膨疹（平均径）は30例すべて3mm以上であり，陽性率は100%であった。

【薬効薬理】

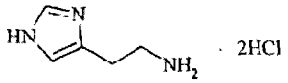
ヒスタミンが皮下注射されると，ヒスタミンの直接的な血管拡張効果による局所性赤色斑，間接的な血管拡張効果による発赤，浮腫誘発による膨疹等の症状が受容体を介して発現することが知られている。[2)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒスタミン二塩酸塩　Histamine dihydrochloride
化学名：2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamine dihydrochloride

分子式：$C_5H_{11}Cl_2N_3$
分子量：184.07

化学構造式：



性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末
融点：246℃
分配係数：Log P = -0.70

【取扱い上の注意】
1) バイアル開封後は，キャップをよく締めること。
2) 2～8℃で遮光保存すること。
3) バイアル開封後6ヵ月間経過した場合は，残液を使用しないこと。

【承認条件】
医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

【包装】
2 mL 1本（点滴用スポイトキャップ付属）

【主要文献】

1) JTE-350 第Ⅲ相臨床試験（鳥居薬品株式会社社内資料）
2) Owen DA, Poy E, Woodward DF, Daniel D. Evaluation of the role of Histamine H_1- and H_2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. Br J Pharmacol. 1980 Aug;69(4):615-23.

【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても，下記にご請求ください。

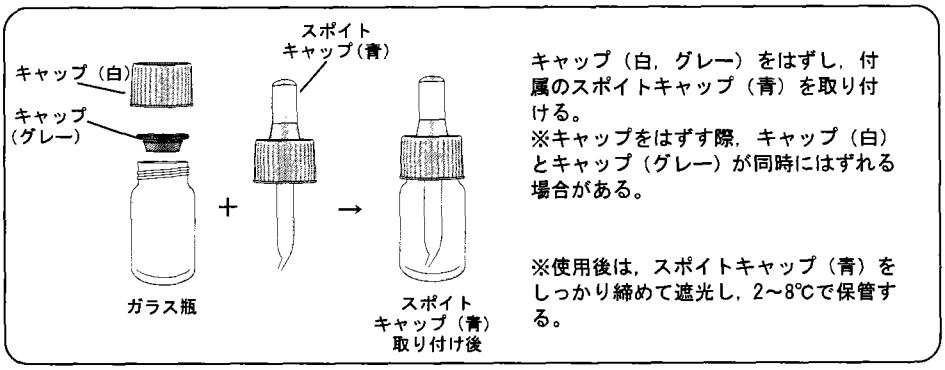
鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社　医薬事業部　医薬情報部
〒105-8422　東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

製造販売元
日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

〈初回使用時の準備〉



キャップ（白，グレー）をはずし，付属のスポイトキャップ（青）を取り付ける。
※キャップをはずす際，キャップ（白）とキャップ（グレー）が同時にはずれる場合がある。

※使用後は，スポイトキャップ（青）をしっかり締めて遮光し，2～8℃で保管する。

放射性医薬品基準の改正について

医薬食品局審査管理課

1　制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第42条第1項の規定において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品について、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同項の規定に基づき、放射性医薬品基準（平成25年3月29日厚生労働省告示第83号）を設け、放射性医薬品について、製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2　改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ」を効能・効果とする「インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液」（販売名：オクトレオスキャン静注用セット）の承認を可とされ、併せて本品目の製法等に関する基準を放射性医薬品基準に追加するべく、当該基準の一部を改正するもの。

3　改正内容の概略

医薬品各条の部に「塩化インジウム（^{111}In）溶液（ペンテトレオチド用）」の条を追加する改正を行う。

放射性医薬品基準（案）

塩化インジウム（^{111}In）溶液（ペンテトレオチド用）

本品は、ペンテトレオチドを放射性核種で標識するための水溶液で、インジウム 111 を塩化インジウムの形で含む。本品は定量するとき、検定日時において、インジウム 111 の表示された放射能の 90～110%を含む。

製法

本品は、塩化インジウム（^{111}In）を精製した後、注射剤の製法により製する。

性状

本品は、無色澄明の液である。

確認試験

(1)　「塩化インジウム（^{111}In）注射液」の確認試験（1）を準用する。

(2)　純度試験（1）により確認する。

pH

1.5～1.9

純度試験

(1)　放射化学的異物　薄層板をアンモニア水（28）の上方に 5 秒間置き、次に塩化ナトリウム溶液（9→1000）を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより約 15cm 展開して試験を行うとき、塩化インジウム（^{111}In）のスポット以外の放射能は、薄層上の総放射能の 1%以下である。

なお、薄層板は薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製する。

(2)　異核種　本品について、ガンマ線測定法の Ge 半導体検出器による測定法の放射能の定量により放射能を測定するとき、検定日時において、インジウム 111 以外の放射能は総放射能の 0.3%未満である。

定量法

「塩化インジウム（^{111}In）注射液」の定量法を準用する。

放射性医薬品基準　記載整備（案）新旧対照表

○放射性医薬品基準（平成25年厚生労働省告示第83号）

改　正　案	現　行
目次	目次
第１～第３　（略）	第１～第３　（略）
第４　医薬品各条	第４　医薬品各条
１～27　（略）	１～27　（略）
28　塩化インジウム（^{111}Ｉｎ）溶液（イブリツモマブ　チウキセタン用）	28　塩化インジウム（^{111}Ｉｎ）溶液
29　塩化インジウム（^{111}Ｉｎ）溶液（ペンテトレオチド用）	（新設）
30～44　（略）	29～43　（略）
第１　通則	第１　通則
（略）	（略）
第２　製剤総則	第２　製剤総則
（略）	（略）
第３　一般試験法	第３　一般試験法
（略）	（略）
第４　医薬品各条	第４　医薬品各条
１～27　（略）	１～27　（略）
28　塩化インジウム（^{111}In）溶液（イブリツモマブ　チウキセタン用）	28　塩化インジウム（^{111}In）溶液
（略）	（略）
29　塩化インジウム（^{111}In）溶液（ペンテトレオチド用）	（新設）
（略）	
30～44　（略）	29～43　（略）

報道発表用資料　予定される品目の概要

一般的名称	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞
販売名	テムセルHS注
申請者名	JCRファーマ株式会社
効能、効果又は性能	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
品目の概要	健康成人骨髄液から分離した有核細胞を拡大培養して得られるヒト間葉系幹細胞からなる再生医療等製品。同種間の免疫反応を抑制する免疫調節作用により、急性移植片対宿主病（急性GVHD）に対して治療効果を有することが期待される。
用法及び用量又は使用方法	通常、体重1kg当たりヒト間葉系幹細胞として1回2×10^6個を、1バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与間隔は3日以上とし、4週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに1週間に1回、4週間投与することができる。
条件及び期限付承認への該当性	非該当
備考	・「添付文書（案）」は、別紙として添付。

201X 年 XX 月作成（第 1 版）　　承認番号：

ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞

指定再生医療等製品　テムセル HS 注

本品は健康成人骨髄液を原材料とし、骨髄液の採取時に、ブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程において、ウシ胎児血清及びブタすい臓由来トリプシンを用いている。また、副成分としてヒト血清アルブミンを含有している。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、これら生物由来原材料を使用していることに起因する感染症伝播のリスクを完全には排除できないため、疾病の治療上の必要性を検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（【使用上の注意】の項参照）

再使用禁止

【警告】
1. 本品投与後に重篤な有害事象の発現が認められていること、及び本品投与症例数が極めて限定的であることから、臨床成績を参考に、本品以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本品の投与を開始する適応患者の選択を行うこと。（【使用上の注意】4. 不具合・副作用及び【臨床成績】の項参照）
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
3. 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び安全性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌・禁止】
1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1 バッグ（10.8 mL）中に下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	ヒト間葉系幹細胞	72×10^6 個	ヒト骨髄液
副成分	ジメチルスルホキシド	1.08 mL	
	ヒト血清アルブミン	550 mg	採血国：日本 採血方法：献血
	アセチルトリプトファンナトリウム	12.04 mg	
	カプリル酸ナトリウム	7.47 mg	
	塩化ナトリウム	46.17 mg	
	塩化カリウム	2.26 mg	
	塩化カルシウム水和物	1.65 mg	
	塩化マグネシウム	0.77 mg	
	炭酸水素ナトリウム	15.79 mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	3.68 mg	
	二酸化炭素	適量	

本品は、骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程でウシ胎児血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

2. 形状

本品は、解凍状態では微黄白色～淡黄色の細胞懸濁液である。

【効能、効果又は性能】

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞
1. ステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
2. 本品の投与に際しては、急性 GVHD の重症度等、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重 1 kg 当たりヒト間葉系幹細胞として 1 回 2×10^6 個を、1 バッグ当たり生理食塩液 18 mL で希釈して、4 mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1 週間に 2 回、投与間隔は 3 日以上とし、4 週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに 1 週間に 1 回、4 週間投与することができる。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞
1. 投与速度は、患者の状態により適宜増減できるが、同種細胞を静脈内投与することに起因するリスクとして、細胞塞栓、血栓形成及び血管内溶血が発現する可能性があるため、最大 6mL/分を超えないこと。（【臨床成績】の項参照）
2. 体重が 50kg 以下の患者に対しては、全量を 10 分以上かけて緩徐に点滴静注すること。
3. 本品の継続投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。（【臨床成績】の項参照）

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

1) 感染症の患者［免疫調節作用により、感染症が増悪するおそれがある。］
2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
3) アレルギー素因のある患者［原材料として健康成人骨髄液を、製造工程においてウシ、ブタ由来の原材料を使用し、また、副成分としてヒト血清アルブミンを含有しているため、薬物過敏症の既往歴のある患者及びアレルギー素因のある患者では、ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

1) 使用に当たっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項、本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、健康成人骨髄液を原材料としていること、及び製造工程において、生物由来原材料を用いていることに由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。
   ・本品の原材料となるヒト骨髄液は、適格性が確認された健康成人ドナーより採取されたものである。骨髄液採取時には、以下の適格性を確認している。
   (1) 既往歴、感染症歴、渡航歴等に係る問診。
   (2) ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1、HIV-2）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、梅毒トレポネーマ、西ナイル熱ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、パルボウイルス B19（B19）及びシャーガス病トリパノソーマが陰性であること。
   ・製造工程においても、マイコプラズマ及び各種ウイルス検査（HIV-1、HIV-2、HTLV、ヒトヘルペスウイルス（HHV-6、HHV-8）、HBV、HCV、CMV、EBV、B19、ヒトパピローマウイルス）が陰性であることを確認している。
2) 投与時に発現する可能性のあるアレルギー反応を予防するために、本品投与の 30 分～1 時間を目安に、副腎皮質ホルモン製剤及び抗ヒスタミン剤等の前投与を行うこと。（【臨床成績】の項参照）
3) 海外で、類似製品において、同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象）が報告されているため、投与中に、呼吸状態の悪化やバイタルサインの変化、動脈血酸素飽和度の低下（動脈血酸素飽和度 90%未満が 3 分以上持続する場合）等が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。
4) 投与中及び投与終了後は、呼吸状態、バイタルサイン、動脈

血酸素飽和度等により患者の状態を継続して観察すること。
5) 間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため、投与が適切と判断される患者のみに投与すること。
6) 本品の免疫調節作用による感染症の発現及び重篤化を生じさせる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) 投与後は、定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、血中ビリルビンの急激な上昇を伴う肝機能の悪化が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（4. **不具合・副作用** 1) **重大な副作用**(5)参照）
8) 本品は免疫調節作用を有していることから、弱毒生ワクチン接種者、B型又はC型肝炎ウイルスキャリア又は既往患者において、接種した生ワクチンの病原体を原因とする感染症の発現、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化がみられるおそれがある。本品を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. **相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）**
併用注意（併用に注意すること）
弱毒生ワクチン又は他の免疫抑制剤と併用する場合は、注意すること。（**【臨床成績】**の項参照）［本品の免疫調節作用による。］

4. **不具合・副作用**
本品の臨床試験の総症例39例中35例（89.7%）に副作用が認められた。その主なものは、血小板数減少が11例（28.2%）、肝機能異常が8例（20.5%）、発熱及び白血球数減少が7例（17.9%）、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が5例（12.8%）などであった。
1) **重大な副作用**
(1) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) **感染症**：肺炎（10.3%）、敗血症（7.7%）等の重篤な感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、多臓器不全となり、死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **原疾患の再発**：急性骨髄性白血病の再発（5.1%）等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) **胃腸出血**：胃腸出血（5.1%）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(5) **肝機能の悪化**：肝機能異常（20.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（12.8%）等があらわれることがあり、また、多臓器不全となり、死亡に至った例も報告されている。定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与の中止などを考慮し、適切な処置を行うこと。
(6) **重篤な血液障害**：血小板数減少（28.2%）、白血球数減少（17.9%）、貧血（12.8%）、ヘモグロビン減少（7.7%）、好中球数減少（5.1%）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与の中止などを考慮し、適切な処置を行うこと。

2) **その他の副作用**

	3%以上	3%未満
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス血症、感染性腸炎	菌血症、帯状疱疹、感染、食道カンジダ症、細菌感染、ウイルス性膀胱炎、口腔ヘルペス
血液およびリンパ系障害	血栓性微小血管症、出血性素因	赤芽球症、骨髄機能不全
免疫系障害	慢性移植片対宿主病	低γグロブリン血症、サイトカインストーム、肝移植片対宿主病
代謝および栄養障害	体液貯留、低カリウム血症	高コレステロール血症、低アルブミン血症、低血糖症、低マグネシウム血症
精神障害		譫妄、不眠症
神経系障害		意識変容状態、大脳萎縮、頭痛、知覚過敏、傾眠、振戦、下肢静止不能症候群
眼障害		結膜炎、角膜炎
心臓障害		心停止、上室性期外収縮、頻脈
血管障害	高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	呼吸困難、呼吸抑制、痰貯留
胃腸障害	悪心、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、口内乾燥、急性膵炎
肝胆道系障害		慢性胆嚢炎、静脈閉塞性肝疾患、薬物性肝障害
皮膚および皮下組織障害		湿疹、発疹
腎および尿路障害	出血性膀胱炎、水腎症	血尿、腎障害、腎機能障害
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、浮腫、製品の異臭	
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血圧低下、リンパ球数減少、アスペルギルス検査陽性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中フィブリノゲン減少、血中免疫グロブリンG減少、血中マグネシウム増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、収縮期血圧上昇、C-反応性蛋白増加、尿中白血球陽性、サイトメガロウイルス検査陽性、血中β-D-グルカン増加、トランスアミナーゼ上昇、プロカルシトニン増加
傷害、中毒および処置合併症		眼窩周囲血腫

5. **高齢者への適用**
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用**
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
3) 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［未熟児、新生児又は乳児に対する使用経験はなく、幼児又は小児に対する使用経験は少ない。（**【臨床成績】**の項参照）］

7. **その他の注意**
1) 使用時には水浴（37℃）中で急速に解凍し、生理食塩液で希釈する。希釈後は室温で保管し、3時間以内に投与を開始すること。
2) 投与中は、細胞が沈殿して輸注バッグ中の細胞濃度が不均一になるおそれがあるため、時々輸注バッグを手で緩やかに揉むなどして混ぜること。
3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

【臨床成績】

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性 GVHD）

1) 試験デザインの要約

第Ⅰ/Ⅱ相試験（201/202）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（301）は、多施設共同単群試験にて、以下の対象群、被験者数及び試験期間で実施した。

試験番号	対象群	被験者数 a)	試験期間
201/202	標準治療抵抗性急性 GVHD（グレードII～IV）	14 例（小児 1 例）	24 ヵ月間
301	ステロイド抵抗性急性 GVHD（グレードIII～IV）	25 例（小児 2 例）	52 週間

a) 小児の定義：18 歳未満

2) 本品投与前の処置

アレルギー反応を予防するために、本品の毎回の投与開始前 30 分～1 時間を目安に、コハク酸（又はリン酸）ヒドロコルチゾンナトリウム（成人量として 100～200 mg）、マレイン酸クロルフェニラミン（成人量として 5～10 mg）のいずれか、もしくは両方を静脈内に投与した。

3) 投与方法

同種細胞を静脈内投与した際のリスク（細胞塞栓及び血栓形成による循環障害に起因すると考えられる事象、血管内溶血に起因すると考えられる事象、並びに免疫応答に起因すると考えられる事象）を回避するために、投与用に調製した本品を 4 mL/分を目安に 6 mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に投与した。なお、体重が 50 kg 以下の被験者については、10 分以上を目安に、緩徐に静脈内に投与した。

さらに、初回投与時から 4 週後の観察時点で PR（partial response）又は MR（mixed response）である被験者に対し、1 回当たり 2×10^6 個/kg ずつ、1 週間に 1 回、4 週間の継続投与を実施可能とした。また、初回投与時以降に CR（complete response）が観察された被験者のうち、10 週後の観察時点以前にグレード II～IV の GVHD が再燃した被験者に対し、1 回当たり 2×10^6 個/kg ずつ、1 週間に 2 回、4 週間の再投与を一度のみ実施可能とした。

4) 本品と急性 GVHD の治療（二次治療）との併用

国内臨床試験においては、本品の投与期間中は、対症療法以外の急性 GVHD の治療（二次治療）の併用を禁止した。

5) 被験者集団の特徴

国内臨床試験（合計）での造血幹細胞移植の種類は、骨髄移植が 23 例（59.0%）、末梢血幹細胞移植が 7 例（17.9%）、臍帯血移植が 9 例（23.1%）であった。ドナーとの関係は、血縁者由来が 8 例（20.5%）、非血縁者由来が 31 例（79.5%）であった。HLA 一致度は、完全一致が 17 例（43.6%）、一部不一致が 22 例（56.4%）であった。

6) 本品の投与回数

国内臨床試験（合計）における本品の投与回数は、8 回未満が 9 例、8 回（本投与）が 14 例、9 回以上 12 回まで（本投与 8 回+継続投与 4 回）が 15 例、13 回以上（本投与 8 回+再投与 8 回）が 1 例であった。

7) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（201/202）における臨床成績

初回投与時から 4 週後までに一度でも CR 又は PR と判断された患者は 14 例中 13 例（92.9%）であった。また、試験の開始時から 24 ヵ月後の時点で生存していた患者は 14 例中 9 例（64.3%）であった [1]。

8) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（301）における臨床成績

初回投与時から 24 週後までの期間に 28 日間以上継続する CR が認められた患者は、25 例中 12 例（48.0%、両側 95%信頼区間：27.8～68.7）、初回投与時から 4 週後の時点で CR 又は PR と判断された患者は 25 例中 15 例（60.0%、38.7～78.9）であった。また、試験の開始時から 52 週後の時点で生存が確認された患者は 25 例中 12 例であった [2]。

【原理・メカニズム】

1. 免疫調節作用

本品は、ヒト末梢血単核細胞との共培養により、抗 CD3/CD28 抗体刺激によって誘発される T 細胞増殖を抑制した。本作用には、本品が産生するプロスタグランジン E_2（PGE_2）やインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）が関与することが示された。本品における IDO1 遺伝子の発現は、インターフェロン γ（IFN-γ）、Toll 様受容体（TLR）3 アゴニスト又は TLR4 アゴニストによる刺激によって顕著に増加した。また、本品は、CD4 陽性細胞との共培養により、制御性 T 細胞への分化を誘導することが示された [3]。

2. 細胞遊走能

本品は、細胞接着分子インテグリン α4、インテグリン β1、ケモカイン受容体 CXCR4 及び血管の基底膜や細胞外マトリックスの分解に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）関連の遺伝子群を発現していることが確認された。*in vitro* 細胞遊走アッセイにおいて本品の遊走能が観察され、その遊走には、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子 1（IGF-1）及び MMP が関与することが示された [4]。

3. 免疫原性に関与する因子

本品において、主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）クラス I 分子は無刺激条件でも発現が認められたが、その発現レベルは低かった。また、MHC クラス I 分子は IFN-γ 刺激により発現が増加した。MHC クラス II 分子は無刺激条件では発現していないが、IFN-γ 刺激により発現が誘導された。しかし、その発現レベルは低かった。T 細胞の活性化に必要な共刺激分子 CD40、CD80 及び CD86 は、いずれも IFN-γ 刺激の有無に関係なく発現は認められなかった [5]。

以上の薬理学的特性により、本品は、生体内において炎症部位を感知してその部位に集簇し、炎症性サイトカインなどによって活性化され、PGE_2 や IDO の産生及び制御性 T 細胞の誘導等、複数の機序によりドナー由来の活性化 T 細胞機能を抑制することによって GVHD 治療効果を発現すると推察される。また、本品は、MHC クラス I 及びクラス II 分子の発現レベルが低く共刺激分子を発現していないことに加え、自身の有する免疫調節作用により患者の同種免疫応答を抑制して免疫拒絶を遅延又は回避する可能性が考えられる。

【体内動態】

^{51}Cr で標識した本品を雌雄の重症複合免疫不全（SCID）マウスに静脈内投与した結果、本品は投与後速やかに各組織へ分布し、投与後 2 時間には肺に最も高濃度に分布した。投与後 24 時間には肺における本品の分布は急激に減少し、肝臓や脾臓では増加したことから、静脈内投与された本品は一過性に肺へ高濃度に分布するが、他の組織へ徐々に移行・再分布すると考えられた。投与後 72 時間から 336 時間にかけて、各組織における本品の分布は緩やかに減少又は著変なく推移し、投与後 672 時間においても主に脾臓、肝臓、骨髄又は肺に認められた。中枢神経系、眼球及び卵巣を除く生殖器系には、本品はほとんど検出されなかった。生殖器を除く組織への分布において、顕著な雌雄差は認められなかった [6]。

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞

遮光、液体窒素（気相中）

＜使用期限＞

直接容器及び外箱に記載された使用期限内に使用すること。

【取扱い上の注意】

＜記録の保存＞

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件及び期限】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 再審査期間中は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施し、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 同種造血幹細胞移植後に発症した標準治療抵抗性の急性移植片対宿主病（急性 GVHD）に対する JR-031 投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験（JR-031-201）及び継続調査（JR-031-202）（社内資料）

2) 同種造血幹細胞移植後に発症したステロイド抵抗性の急性

移植片対宿主病（急性 GVHD）に対する JR-031 投与の第Ⅱ/Ⅲ相試験（JR-031-301）（社内資料）

3) JR-031 の免疫調節作用（社内資料）
4) JR-031 の細胞遊走能（社内資料）
5) JR-031 における免疫原性に関与する因子（社内資料）
6) SCID マウスにおける ^{51}Cr-JR-031 静脈内投与後の体内分布（社内資料）

2. **文献請求先**

ＪＣＲファーマ株式会社　学術企画部
〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町 3 番 19 号
TEL：0797-32-3635

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者：ＪＣＲファーマ株式会社
〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町 3 番 19 号
TEL：0797-32-3635

報道発表用資料　予定される品目の概要

一般的名称	ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
販売名	ハートシート
申請者名	テルモ株式会社
品目の概要	本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、医療機関において患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充てんして凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。
効能、効果又は性能	下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療 ＜対象とする心不全の状態＞ ・NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度 ・安静時における左室駆出率が35%以下
用法及び用量又は使用方法	＜本品の製造前に行う事項＞ (1)患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器へ入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。 (2)患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。 ＜本品を患者に適用する際に行う事項＞ (1)副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート5枚（予備を含め6枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。 (2)骨格筋芽細胞シート5枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。
条件及び期限付承認への該当性	該当（承認の期限：5年）
備考	・「添付文書（案）」は、別紙として添付。

取扱説明書を必ずご参照ください。

20xx 年 xx 月（第○版）

承認番号　XXXXXXXXXXXXX

ヒト細胞加工製品　2　ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
再生医療等製品　ハートシート

再使用禁止

【警告】
(1) 本品は、製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了した医師が使用すること。
(2) 本品の原料等として用いる患者の骨格筋及び血液は、必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取すること[骨格筋及び血液の汚染を防止するため]。
(3) 本品を用いた骨格筋芽細胞シートの調製は、清浄度管理区域及び無菌操作等区域を有する等の適切な構造設備及び適切な機器を有する施設で行うこと。また、必要に応じて、それらの維持管理について医療機関ごとに製造販売業者と契約等の取り決めを行うこと[患者に移植する骨格筋芽細胞シートの汚染及び取り違えを防止するため]。
(4) 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの移植手術後は、移植した患者の検査及び観察を十分に行い、感染の徴候又は症状が認められた場合には、抗生物質等の薬剤を投与するなどの適切な処置を行うこと[本品は細胞シート調製後速やかに移植する必要があり、細胞シートに対して実施する無菌試験の結果は移植後に得られるため]。
(5) 移植後のアナフィラキシー反応等を慎重に観察し、必要に応じ適切な処置を行うこと[本品はゲンタマイシン、アムホテリシンB、動物由来原料を用いて製造されている。これらに対してアナフィラキシー反応等の過敏症状を起こす可能性があるため]。
(6) 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付き承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書により患者又は家族への説明を行い、文書同意を取得した上で使用すること。

【禁忌・禁止】
(1) 再使用禁止。本品の使用後に残った構成体は全て廃棄すること[本品の主構成体、副構成体は全て１回しか使用できない]。
(2) 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には適用しないこと。
(3) 開胸手術ができない状態（心不全の悪化によるショック状態が持続している患者、治療手順に影響する他の心血管異常を併発している患者、心臓以外の不可逆性臓器不全を有する患者）[手術リスクが高く、術後の回復が遅れる可能性がある。]
(4) 本品は自家移植用であり、原料等として用いる骨格筋及び血液を採取した患者本人以外に適用しないこと。

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 本品の概要
本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、医療機関において患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填して凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、患者の心臓表面に５枚を移植して使用する再生医療等製品である。

2. 各構成体の概要
本品の各構成体の概要は以下のとおりである。なお、各構成体にはラベルを同梱することがある。ラベルは、使用者が識別のために構成体等に貼付して用いるものである。

構成体名又はセット名	数量	概要
(1) 凍結保存細胞	1セット	本品の主構成体であり、患者自身の骨格筋芽細胞を製造所で培養して増殖させた後に凍結保存したもの。
(2) 培地類	1セット	本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製を行う際に、解凍した細胞の洗浄、骨格筋芽細胞シートの調製、試験検査に用いるもの。
(3) シート調製器具類	1セット	本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製、包装及び試験検査に用いるもの。
(4) 骨格筋容器	1本	本品の副構成体であり、医療機関において採取した骨格筋を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いる組織輸送液が充填された容器。
(5) 血清分離器具類	1セット	本品の副構成体であり、医療機関において採取した血清を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いるもの。

3. 各構成体の形状、構造、構成細胞
本品の各構成体の形状、構造、構成細胞等は以下のとおりである。

(1) 凍結保存細胞
本品の主構成体であり、MCDB131 培地、L-グルタミン溶液、人血清アルブミン、DMSO からなる保存液に患者から採取した骨格筋芽細胞を懸濁後、凍結保存容器に充填し、凍結したもの。構成体は以下のとおりである。

構成体	標準分量
①凍結保存細胞	15～24 本※

※：培養を行った結果得られた細胞数に応じて、15～24 本の範囲で増減する。

(2) 培地類
本構成体セットは骨格筋芽細胞シートの調製を行う際に用いる洗浄液、シート調製培地及び HBSS(+)、調製された骨格筋芽細胞シートの洗浄上清の無菌試験に用いる液状チオグリコール酸培地及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を同梱したもの。構成体は以下のとおりである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせて提供する場合がある。

構成体	標準分量
①洗浄液	800mL×2 本
②シート調製培地	98mL
③HBSS(+)	500mL×2 本
④液状チオグリコール酸培地	3 本
⑤ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地	3 本

(3) シート調製器具類
本構成体セットは骨格筋芽細胞シートの調製を行う際に用いる複数の構成体、調製した骨格筋芽細胞シートの包装に用いる複数の構成体、調製した骨格筋芽細胞シート等の試験検査（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、バイアビリティ、フュージョン解析、フローサイトメトリー解析）のための検体の保管に用いる複数の構成体を同梱したものである。構成体は以下のとおりである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせて提供する場合がある。

構成体	標準分量
①温度応答性培養皿（10cm dish）	10枚
②温度応答性培養皿（3.5cm dish）	5枚
③2mLピペット	9本
④5mLピペット	20本
⑤10mLピペット	14本
⑥25mLピペット	13本
⑦50mLピペット	29本
⑧225mLコニカルチューブ	6本
⑨チャック付袋	50枚
⑩シリコーンパッキン	7個
⑪50mLコニカルチューブ	25本
⑫250mL角型培地瓶	3本
⑬マイクロテストチューブ	20本
⑭個包装チップ（200μL）	10個
⑮個包装チップ（1000μL）	15個
⑯エンドトキシン試験用試験管	4本
⑰凍結保存容器	50本

(4) 骨格筋容器
本構成体は容器に組織輸送液が充填されたものである。

構成成分	標準分量
①組織輸送液	100mL

(5) 血清分離器具類
本構成体セットは血清を運搬するための複数の構成体を同梱したものである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせて提供する場合がある。

構成体	分量
①血液成分分離バッグ [認証番号：223AABZX00034000]	1セット
②穿刺針 [認証番号：21500BZZ00294000]	1本
③角型培地瓶	1本
④15mLコニカルチューブ	1本

4. 構成する成分、分量又は本質

構成体を構成する成分、分量は1単位当たり以下のとおりである。

構成体名称	構成する成分、分量又は本質		
	名称	成分名	分量
凍結保存細胞	凍結保存細胞	ヒト骨格筋芽細胞	1.6×10^{7}個以上
		MCDB131培地	0.83 mL
		L-グルタミン溶液	0.04 mL
		人血清アルブミン	0.03 mL
		DMSO	0.1 mL
洗浄液	洗浄液	HBSS(-)	98 % (v/v)
		人血清アルブミン	0.5 % (w/v)
シート調製培地	シート調製培地	DMEM/F12培地	80 % (v/v)
		患者血清	20 % (v/v)
HBSS(+)	HBSS(+)	HBSS(+)	500 mL
骨格筋容器	組織輸送液	HBSS(-)	99.68 mL
		ブドウ糖	0.16 g

5. 構成する器具の形状、構造

構成体を構成する器具の形状、構造は以下のとおりである。

構成体名	構成する器具の形状、構造	
	器具の名称	原材料名
シート調製器具類	温度応答性培養皿（10cm dish）	ポリスチレン ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド（コート剤）
	温度応答性培養皿（3.5cm dish）	ポリスチレン ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド（コート剤）
	2mLピペット	ポリスチレン
	5mLピペット	ポリスチレン
	10mLピペット	ポリスチレン
	25mLピペット	ポリスチレン
	50mLピペット	ポリスチレン
	225mLコニカルチューブ	ポリエチレンテレフタレート（本体） ポリエチレン（キャップ）
	チャック付袋	ポリエチレン
	シリコーンパッキン	シリコーンゴム
	50mLコニカルチューブ	ポリプロピレン
	250mL角型培地瓶	ポリエチレンテレフタレート（本体） ポリエチレン（キャップ）
	マイクロテストチューブ	ポリプロピレン
	個包装チップ（200μL）	ポリプロピレン
	個包装チップ（1000μL）	ポリプロピレン
	エンドトキシン試験用試験管	ガラス（本体） ポリエチレン（キャップ）
	凍結保存容器	ポリプロピレン（本体） ポリエチレン（キャップ）

6. ヒト又は動物に由来する成分

本品は製造工程で、以下のヒト及び動物由来の成分を使用している。

成分の名称	動物種、使用部位
骨格筋芽細胞	ヒト（自己）、骨格筋
患者由来血清	ヒト（自己）、血液
ヒト血清アルブミン	ヒト、血液（採血国：日本、採血方法：献血）
ウシ胎仔由来血清	ウシ、血液
コラゲナーゼ Casein（製造工程で使用）	ウシ、乳

【効能、効果又は性能】
下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療

＜対象とする心不全の状態＞
- NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度
- 安静時における左室駆出率が35%以下

【用法及び用量又は使用方法】

＜本品の製造前に行う事項＞

(1) 患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器へ入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。
(2) 患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器

に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

<本品を患者に適用する際に行う事項>

(1) 副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート5枚（予備を含め6枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。
(2) 骨格筋芽細胞シート5枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

<本品の製造前に行う事項>

1. 骨格筋の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送の注意

(1) 骨格筋の採取は、手術室等の清潔環境下で無菌的に行うこと。
(2) 患者の切開部及び骨格筋への細菌・ウイルス等の感染及び混入を避けるため、できる限り感染対策を図ること。
(3) 熱負荷により細胞が死滅する可能性があるため、切除には電気メスを使用しないこと。
(4) 手術開始前に、骨格筋容器が適用する患者専用の容器である事をラベルの表示にて確認すること。
(5) 採取後のQOLに極力支障のないように考慮して実施すること。
(6) 骨格筋は、ばらばらに切断せず一塊として切除すること。
(7) 採取部位の止血を十分行い、術後は血腫、感染に注意すること。
(8) 採取した骨格筋は、骨格筋容器へ直接入れること。

2. 患者血清の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送の注意

(1) 採血開始前に、血清の容器が適用する患者専用の容器である事をラベルの表示にて確認すること。
(2) 本品を用いて調製する骨格筋芽細胞シートを移植する患者自身から血液を採取し、他の患者の血液を用いないこと。
(3) 抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）が投与されている患者では、患者由来血清の分離が不十分となるおそれがあることから、採血前の適切な時期に投与を中止すること。
(4) 真空採血管を用いる場合は、薬剤を含まない採血管を使用すること。

<本品を患者に適用する際に行う事項>

1. 患者へ移植する骨格筋芽細胞シートの調製の注意

(1) 移植する骨格筋芽細胞シートの調製は、調製に必要な日数を考慮して開始すること。
(2) 取り違えを防止するため、構成体が適用する患者用の構成体であることを構成体の表示ラベルで確認すること。また、適用する患者以外の構成体は使用しないこと。
(3) 取り違えを防止するため、製造番号の異なる細胞を同一の作業室で同時に操作しないことが望ましい。
(4) 解凍した細胞は速やかに骨格筋芽細胞シートの調製に用いること。
(5) 骨格筋芽細胞シートの調製に使用しなかった細胞は速やかに廃棄すること。
(6) 凍結保存細胞、シート調製器具類、培地類は、梱包を開封後、清浄度管理区域に搬入すること。
(7) 骨格筋芽細胞シートの調製はバイオセーフティ対策用キャビネット等の無菌操作等区域で行うこと。
(8) 調製作業が適切に行えたことを確認するため、骨格筋芽細胞シートの品質確認（凍結保存細胞の規格試験と同じ項目）を製造販売業者に委託することが望ましい。
(9) 品質確認用の検体は本品構成体セットを用いて、取扱説明書にしたがって調製すること。
(10) 交差汚染を防止するため、調製終了後は作業室のクリーンアップを行うこと。
(11) 凍結保存細胞は、貯法（-150℃以下）以外の温度で放置しないこと。
(12) 解凍した細胞は再び凍結して使用しないこと。
(13) 本品から調製した骨格筋芽細胞シートは、調製後、常温で10時間以内に移植すること。

2. 患者への骨格筋芽細胞シートの移植の注意

(1) 講習会への参加やトレーニングを実施した上で本品を使用すること[骨格筋芽細胞シートの移植は、標準化された適切な手法により実施される必要がある]。
(2) 術前に心臓CT検査等で開胸部位の確認を行う等、十分計画を立てること[本品の使用に際しては、事前にバイパスグラフトの位置等を心臓CT検査等で確認して心臓表面へのアプローチの仕方を検討するとともに、患者の心臓の状態を十分に精査した上で本品の適用を検討する必要がある]。
(3) 患者識別用の表示ラベルを用いる等、本品が当該患者のものであることを確認する手段を講じること。
(4) 骨格筋芽細胞シートの移植には開胸手術を必要とするため、本品の使用は1回のみとすること。
(5) 骨格筋芽細胞シートは非常に脆弱なため、慎重に取り扱うこと。容器を傾けたり上下逆さまにしないこと[衝撃や振動により容易に破損する]。
(6) 骨格筋芽細胞シートは一度貼付すると、剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。
(7) 心臓表面に出血がある場合には十分止血し、本品と心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。
(8) 出血等を吸引する場合には、骨格筋芽細胞シートをサクション等で吸わないよう注意すること。
(9) 心臓表面へ貼付する際に、骨格筋芽細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には、滑落防止のため、骨格筋芽細胞シートに糸掛け等の方策を講じること。
(10) 骨格筋芽細胞シートを乾燥させないこと。
(11) 骨格筋芽細胞シートの移植時に、細胞障害性のある薬液・消毒薬(エタノール、グルコン酸クロルヘキシジン、ポビドンヨード等）や抗生物質を使用する場合は、骨格筋芽細胞シートに触れないようにすること
(12) 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを冷蔵、冷凍又はインキュベートしないこと。
(13) **3. 患者へ移植する骨格筋芽細胞シートの調製(7)**の手順において骨格筋芽細胞シートを入れた温度応答性培養皿を清潔野に置かないこと[容器の外側は無菌状態ではない。]
(14) 予備の骨格筋芽細胞シートを調製した場合は、破損・紛失等により必要になった場合にのみ使用し、使用しなかった予備の骨格筋芽細胞シートは廃棄して他の患者へ移植しないこと。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1) 以下に示した患者からの骨格筋採取は行わないこと[当該患者から採取した骨格筋では規格に適合する本品が得られない可能性がある]。
- 骨格筋疾患の徴候を示す患者
- 甲状腺ホルモン製剤による治療を行っている患者
- 悪性腫瘍を有する患者

(2) 以下の患者は状態の改善を待つか、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ慎重に適用すること[手術リスクが高く、術後の回復が遅れる可能性がある]。
- 高度の肺高血圧症を有する患者
- 高度の僧帽弁閉鎖不全症

2. 重要な基本的注意

(1) 経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス手術、僧帽弁置換術、左室形成術、心臓再同期療法等の侵襲的治療を含む標準的治療で効果不十分な患者に使用すること。

(2) 本品は左室補助人工心臓（LVAD）の代用となるものではない。

(3) 高位後壁等の左側開胸時の直視野部位以外に梗塞巣を有する症例に対する本品の使用経験はない。

(4) 本品の使用に当たっては心臓超音波検査をはじめ、可能な限りコンピュータ断層撮影（MRI撮影又はCT撮影）により本品の効果の確認も含めて慎重に経過観察すること。

(5) 骨格筋採取及び採血を実施しても、骨格筋芽細胞シートが移植できない可能性がある［細胞が増殖しない等により本品が出荷できない、又は、本品から骨格筋芽細胞シートを得られない可能性があるため］。

(6) 本品はヒト・動物由来の材料（ヒト血清アルブミン・ウシ胎仔由来血清・コラゲナーゼ）を使用して製造されている。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト・動物由来材料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないことから、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

(7) 骨格筋の採取を行う者は、患者に対し、当該骨格筋の使途等について説明をし、その同意を得るにあたっては、文書によりこれを行わなければならない。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植する際には、他の心臓手術は実施しないこと［他の心臓手術（冠動脈バイパス術、弁形成術及び置換術、左室形成術等）の際に本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植した場合の有効性及び安全性は確立されていない］。

4. 不具合・副作用

国内3施設にて実施した第Ⅱ相探索的試験において本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植した7例のうち、重篤な有害事象が3例で3件発生した（心不全2件（心不全の増悪、心不全の遷延）、結腸癌1件）。そのうち、本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートとの因果関係が否定できないとされたものは、1例で1件であった（心不全（心不全の増悪））。その他、骨格筋採取に伴う有害事象及び本品との因果関係は否定されたが開胸手術に伴う有害事象が報告されている。

4.1. 副作用

(1) 重大な副作用

心不全（心不全の増悪）

(2) その他の副作用

・ 骨格筋組織採取により生じた有害事象
創合併症、処置後腫脹

・ 本品適用後に生じた有害事象
不整脈（心室性頻脈、心室性期外収縮、心房細動、心房粗動）、PO_2低下、末梢冷感、創合併症、処置による悪心、口腔咽頭痛、体位性めまい、低カリウム血症、体重増加、背部痛、尿異常、乏尿、術後発熱、胸水、歯痛、紅斑、鼻咽頭炎、血清クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、結腸癌、アルコール性肝疾患、靱帯捻挫、無気肺、血圧低下、浮腫、術後創感染、貧血、肝機能異常、腎機能異常、右房圧上昇、肺動脈圧上昇、身体疾患による精神障害、処置後感染、静脈炎、肝臓うっ血、脱水、尿道痛、尿道炎、カテーテル留置部位関連反応、紫斑、皮膚剥脱、全身性そう痒症、低ナトリウム血症、筋痙縮、好酸球数増加、女性化乳房、腱痛、舌出血、低マグネシウム血症、肺炎、口腔咽頭不快感、下痢、異常感

5. 高齢者への適用

(1) 臨床試験において65歳以上の高齢者（2例）の使用経験があるが、1例で重篤な有害事象（心不全（心不全の増悪））が報告されている。

(2) 高齢者では患者の状態を考慮して慎重に適用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) 妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(2) 未熟児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. その他の注意

本品の移植手術の影響や原疾患による不整脈が起こることが予想されることから、不整脈の検査・観察を十分に行い、不整脈の診断、治療に関しては循環器内科医師が判断すること。

【臨床成績】[1)]

国内3施設にて第Ⅱ相探索的試験を実施し、虚血性心疾患患者で左室の収縮機能が低下しており、ジギタリス、利尿薬、ACE阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬、経口強心薬といった最大限の内服治療を行っているにもかかわらず心不全状態が持続し、標準的な治療を施して3ヶ月以上が経過しているにもかかわらず、心不全の悪化が危惧される重症心不全患者7例に対して移植を行った。

1. 有効性評価

全ての症例で移植が実施でき、移植後 26 週目の心プールシンチグラフィ検査による左室駆出率（LVEF）は7例中5例で移植前の状態を維持していた。また、移植後 26 週目の運動耐容能指標（NYHA 心機能分類、身体活動能力指数（SAS）、6分間歩行距離）が改善した症例もあった。

<LVEF の改善度（主要評価項目）>

	心プールシンチグラフィ検査（%）			
	移植前	移植後 26 週	変化量	判定
患者①	24	26	2.0	維持
患者②	47	37	-10.0	悪化
患者③	16.5	20	3.5	維持
患者④	24	28	4.0	維持
患者⑤	29	25	-4.0	悪化
患者⑥	34	31	-3.0	維持
患者⑦	33	35	2.0	維持

<LVEF の推移（副次的評価項目）>

	心エコー図検査(%)					心臓CT検査（%）	
	移植前	移植後 1週	移植後 4週	移植後 13週	移植後 26週	移植前	移植後 26週
患者①	21	16	23	24	26	24.2	26.8
患者②	33	37	43	41	42	33.9	33.6
患者③	22	-	24	30	32	20.5	22.0
患者④	24	20	25	30	30	15.3	22.1
患者⑤	27	28	29	23	31	13.1	-
患者⑥	27	-	35	35	32	27.2	27.3
患者⑦	28	34	35	34	39	20.7	21.7
例数	7	5	7	7	7	7	6
平均値	26.0	27.0	30.6	31.0	33.1	22.1	25.6
標準偏差	4.1	8.9	7.4	6.3	5.5	7.1	4.7
95%CI	21.0 ～33.0	16.0 ～37.0	23.0 ～43.0	23.0 ～41.0	26.0 ～42.0	14.2 ～33.9	19.6 ～31.6
中央値	27.0	28.0	29.0	30.0	32.0	20.7	24.5

＜運動耐容能（NYHA 心機能分類、SAS）の推移（副次的評価項目）＞

	NYHA 心機能分類			SAS（METs）		
	移植前	移植後 13 週	移植後 26 週	移植前	移植後 13 週	移植後 26 週
患者①	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	3～4	3～4	6～7
患者②	Ⅲ	Ⅰ	Ⅰ	4～5	6～7	6～7
患者③	Ⅲ	Ⅱ	Ⅲ	4	5	4
患者④	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	4	4	4
患者⑤	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	4～5	4～5	4～5
患者⑥	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	4	6	5
患者⑦	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	4～5	4～5	4～5

＜運動耐容能（6 分間歩行距離、心肺運動負荷試験指標）の推移（副次的評価項目）＞

	6 分間歩行距離（m）		peak VO_2（mL/kg/min）		AT（mL/kg/min）	
	移植前	移植後 26 週	移植前	移植後 26 週	移植前	移植後 26 週
患者①	485	520	19.4	16.5	10.5	8.6
患者②	400	570	20.4	21.1	11.3	12
患者③	486	462	12.6	7.6	10.1	7
患者④	264	478	9.1	13.3	6.7	7.7
患者⑤	285	291	7.8	－	5.4	－
患者⑥	640	530	11	14.5	8.3	11
患者⑦	311	337	－	－	－	－
例数	7	7	6	5	6	5
平均値	410.1	455.4	13.4	14.6	8.7	9.3
標準偏差	136.1	103.7	5.3	4.9	2.3	2.2
95%CI	257.4～562.9	339.1～571.7	6.5～20.2	6.9～22.3	5.7～11.7	5.9～12.6
中央値	400.0	478.0	11.8	14.5	9.2	8.6

2. 安全性評価

移植後 26 週目までに重篤な有害事象は 3 例で 3 件（心不全 2 例 2 件（心不全の増悪、心不全の遷延）、結腸癌 1 例 1 件）認められたが、入院または入院期間を延長して治療・観察する必要がある重篤な不整脈は認められなかった。不具合・副作用以外に、骨格筋採取、開胸手術に関連するその他の有害事象として以下のものが報告されているが、これに限られるわけではない。

＜骨格筋採取に伴う有害事象＞

分類 / 事象名	発生例数	件数	発現頻度 %
処置合併症	2	3	28.6（2/7）
創合併症	2	2	28.6（2/7）
処置後腫脹	1	1	14.3（1/7）

＜開胸手術に伴う有害事象＞

分類 / 事象名	発生例数	件数	発現頻度 %
処置合併症	5	13	71.4（5/7）
創合併症	4	5	57.1（4/7）
術後発熱	3	3	42.9（3/7）
処置後感染	2	2	28.6（2/7）
カテーテル留置部位関連反応	1	1	14.3（1/7）
術後創感染	1	1	14.3（1/7）
処置による悪心	1	1	14.3（1/7）
循環器	5	9	71.4（5/7）
末梢冷感	1	1	14.3（1/7）
血圧低下	1	1	14.3（1/7）
心不全	1	1	14.3（1/7）
右房圧上昇	1	1	14.3（1/7）
肺動脈圧上昇	1	1	14.3（1/7）
静脈炎	1	1	14.3（1/7）
心房粗動	1	1	14.3（1/7）
心房細動	1	1	14.3（1/7）
心室性期外収縮	1	1	14.3（1/7）
呼吸器	5	5	71.4（5/7）
口腔咽頭痛	1	1	14.3（1/7）
口腔咽頭不快感	1	1	14.3（1/7）
胸水	1	1	14.3（1/7）
無気肺	1	1	14.3（1/7）
肺炎	1	1	14.3（1/7）
泌尿器	2	5	28.6（2/7）
乏尿	1	1	14.3（1/7）
腎機能障害	1	1	14.3（1/7）
尿道痛	1	1	14.3（1/7）
尿異常	1	1	14.3（1/7）
尿道炎	1	1	14.3（1/7）
皮膚	2	4	28.6（2/7）
紅斑	1	1	14.3（1/7）
紫斑	1	1	14.3（1/7）
皮膚剥脱	1	1	14.3（1/7）
全身性そう痒症	1	1	14.3（1/7）
肝臓	1	1	14.3（1/7）
肝臓うっ血	1	1	14.3（1/7）
消化器	1	1	14.3（1/7）
下痢	1	1	14.3（1/7）
精神・神経	1	1	14.3（1/7）
身体疾患による精神障害	1	1	14.3（1/7）
その他	3	3	42.9（3/7）
低カリウム血症	2	2	28.6（2/7）
PO_2低下	1	1	14.3（1/7）

【原理・メカニズム】

ミニブタ慢性心不全モデルにおいて、ブタ骨格筋芽細胞シート移植による左室収縮機能の改善が示されているが、有効性のメカニズムの詳細に関しては未解明である。

【体内動態】

本品では体内動態を評価する非臨床試験、臨床試験は実施していない。なお、ミニブタ慢性心不全モデルにおいて、移植後 13 週目に移植細胞の残存は認められなかった。

【貯蔵方法及び有効期間等】

各構成体の貯法及び有効期間は以下の通りである。

構成体名	貯法	有効期間
凍結保存細胞	-150℃以下（液体窒素気相下）	135 日
培地類	2～8℃	4 週
シート調製器具類	室温	1 週
骨格筋容器	2～8℃	12 週

【取扱い上の注意】

骨格筋についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

(1) 当該骨格筋を採取した施設
(2) 当該骨格筋を採取した年月日
(3) 患者スクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況
- 骨格筋疾患の徴候
- 甲状腺ホルモン製剤による治療
- HIV、HBV、HCV、HTLV-1 の検査結果
- 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋病、結核菌等の細菌による感染症
- 伝染性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- 悪性腫瘍

(4) 当該骨格筋を採取する作業の経過
(5) 倫理委員会等の審議結果
(6) 同意説明文書及び同意文書

(7) 患者に関する識別番号
(8) 上記に掲げるもののほか、本品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

【承認条件及び期限】

＜承認条件＞

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

＜期限＞

5年

本品は条件及び期限が付された品目である。

【主要文献】

1)社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください.

テルモ株式会社　コールセンター
〒151-0072　東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
TEL 0120-12-8195

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

テルモ株式会社
〒151-0072　東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
TEL 0120-12-8195